"十二五"普通高等教育本科国家级规划教材

卫生部"十二五"规划教材

全国高等医药教材建设研究会"十二五"规划教材

全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学遗传学

Medical Genetics

第6版

主 编 左 伋

副主编 顾鸣敏 张咸宁

人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

网络增值服务

ONLINE SERVICES

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

卫生部“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学遗传学

Medical Genetics

第6版

主　编　左　伋

副主编　顾鸣敏　张咸宁

编　者（以姓氏笔画为序）

王培林（青岛大学医学院）
刘　雯（复旦大学上海医学院）
杨保胜（新乡医学院）
吴白燕（北京大学医学部）
邹向阳（大连医科大学）
张咸宁（浙江大学医学院）
岳凤珍（兰州大学医学院）
赵彦艳（中国医科大学）
蒋玮莹（中山大学）
左　伋（复旦大学上海医学院）
李晓文（郑州大学医学院）
杨康鹃（延边大学医学院）
何俊琳（重庆医科大学）
宋土生（西安交通大学医学院）
陈　峰（哈尔滨医科大学）
郑立红（齐齐哈尔医学院）
顾鸣敏（上海交通大学医学院）
谭湘陵（南通大学医学院）

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/左伋主编. —6版. —北京：人民卫生出版社，2013

ISBN 978-7-117-16971-4

Ⅰ. ①医… Ⅱ. ①左… Ⅲ. ①医学遗传学—医学院校—教材 Ⅳ. ①R394

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第062682号

医学遗传学

第6版

主　　编：左　伋
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里19号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷：三河市宏达印刷有限公司
经　　销：新华书店
开　　本：850×1168　1/16　**印张**：18
字　　数：495千字
版　　次：2001年9月第1版　2013年3月第6版
2013年3月第6版第1次印刷（总第22次印刷）
标准书号：ISBN 978-7-117-16971-4/R·16972
定　　价：45.00元
打击盗版举报电话：**010-59787491　E-mail：WQ @ pmph.com**
（凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换）

全国高等学校五年制本科临床医学专业 第八轮 规划教材修订说明

全国高等学校五年制本科临床医学专业卫生部规划教材自 1978 年第一轮出版至今已有 35 年的历史。几十年来，在教育部、卫生部的领导和支持下，以裘法祖、吴阶平、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的我国几代德高望重、有丰富的临床和教学经验、有高度责任感和敬业精神的国内外著名院士、专家、医学家、教育家参与了本套教材的创建和每一轮教材的修订工作，使我国的五年制本科临床医学教材从无到有，从少到多，从多到精，不断丰富、完善与创新，形成了课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理、结构体系科学的由规划教材、配套教材、配套光盘、数字出版、网络增值服务组成的立体化教材格局。这套教材为我国千百万医学生的培养和成才提供了根本保障，为我国培养了一代又一代高水平、高素质的合格医学人才，为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了历史性巨大贡献，并通过教材的创新建设和高质量发展，推动了我国高等医学本科教育的改革和发展，促进了我国医药学相关学科或领域的教材建设和教育发展，走出了一条适合中国医药学教育和卫生事业发展实际的具有中国特色医药学教材建设和发展的道路，创建了中国特色医药学教育教材建设模式。老一辈医学教育家和科学家们亲切地称这套教材是中国医学教育的“干细胞”教材。

本套第八轮教材修订启动之时，正是全球医学教育百年反思之际，更是我国医疗卫生体制改革和医学教育改革全方位深入推进之时，教育部、卫生部共同召开了全国医学教育改革工作会议，启动了“5+3”为主体的临床医学教育综合改革，形成了以医改推动教改，教改服务医改的历史发展格局。人民卫生出版社和全国高等医药教材建设研究会紧紧抓住医学教育综合改革的历史发展机遇期，以全国高等学校五年制本科临床医学专业第八轮规划教材全面启动为契机，以规划教材创新建设，全面推进国家级规划教材建设工作，服务于医改和教改。

第八轮教材的修订原则是积极贯彻落实教育部、卫生部关于实施临床医学教育综合改革的意见，努力优化人才培养结构，坚持以需求为导向，构建发展以“5+3”模式为主体的临床医学人才培养体系；改革课程体系、教学内容、教学方法和评价考核办法；将医德教育贯穿于医学教育的全过程，强化临床实践教学，采取多种措施，切实落实好“早临床、多临床、反复临床”的要求，提高医学生的临床实践能力。

在全国医学教育综合改革精神鼓舞下和老一辈医学家奉献精神的感召下，全国一大批临床教学、科研、医疗第一线的中青年专家、学者、教授继承和发扬了老一辈的优秀传统，以严谨治学的科学态度和无私奉献的敬业精神，积极参与第八轮教材的修订和建设工作，紧密结合五年制临床医学专业培养目标、高等医学教育教学改革的需要和医药卫生行业人才的需求，借鉴国内外医学教育教学的经验和成果，不断创新编写思路和编写模式，不断完善表现形式和内容，不断提升编写水平和质量，已逐渐将每一部教材打造成了学科精品教材，使第八轮全套教材更加成熟、完善和科学，从而构建了适合“5+3”为主体的医学教育综合改革需要和卓越临床医师培养需求的教材体系，推动了适合中国国情的五年制本科临床医学专业课程体系的建设。

本次修订和编写特点如下：

1. 教材编写修订工作是在教育部、卫生部的领导和支持下，按照“5+3”为主体的临床医学教育综合改革的时间表、路线图和施工图进行顶层设计，由全国高等医药教材建设研究会规划，全国临床医学专业教材评审委员会审定，院士、专家把关，全国各医学院校知名专家、教授编写，人民卫生出版社高质量精品出版。

2. 教材编写修订工作是根据教育部培养目标、卫生部行业要求、社会用人需求，在全国进行科学调研的基础上，借鉴国内外医学人才培养模式和教材建设经验，充分研究论证本专业人才素质要求、学科体系构成、课程体系设计和教材体系规划后，科学进行的。

3. 在全国广泛、深入调研的基础上，总结和汲取了前七轮教材的编写经验和成果，尤其是对一些不足之处进行了大量的修改和完善，并在充分体现科学性、权威性的基础上，更考虑其全国范围的代表性和适用性。

4. 教材编写修订工作着力进行课程体系的优化改革和教材体系的建设创新——科学整合课程、淡化学科意识、实现整体优化、注重系统科学、保证点面结合。继续坚持“三基、五性、三特定”的教材编写原则，以确保教材质量。

5. 为配合教学改革的需要、减轻学生负担和体现“干细胞”教材特色，全套教材精炼文字、压缩字数，注重提高内容质量，并根据学科需要，采用大16开国际开本、双色或彩色印刷，以提高印装质量和可读性。同时，在每一页都增加了留白，便于学生记录和标记书中重点知识。

6. 为满足教学资源的多样化需求，实现教材系列化、立体化和数字化建设，大部分教材配有配套教材和数字出版的教学资料，并实现了全套教材的网络增值服务，方便老师教学和学生自主学习，实现了数字化资源共享。

第八轮教材共有53种，其中新增2种，即《医患沟通》和《肿瘤学概论》；更名1种，即《急诊医学》更名为《急诊与灾难医学》；合并2种，即《生物化学》与《医学分子生物学》合并为《生物化学与分子生物学》。全套教材均为**“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材**（除《肿瘤学概论》外）和**卫生部“十二五”规划教材**，于2013年6月全部出版发行。

本套教材是在我国医学教育综合改革，构建“5+3”为主体的临床医学人才培养体系背景下组织编写的，希望全国各广大院校在使用过程中能够多提供宝贵意见，反馈使用信息，以逐步修改和完善教材内容，提高教材质量，为第九轮教材的修订工作建言献策。

全国高等学校五年制本科临床医学专业 第八轮 教材目录

1.	医用高等数学	第6版	主编 张选群	副主编 马建忠 吕丹 刘春扬
2.	医学物理学	第8版	主编 王磊 冀敏	副主编 李晓春 吴明海
3.	基础化学	第8版	主编 魏祖期 刘德育	副主编 李雪华 陈朝军
4.	有机化学	第8版	主编 陆阳 刘俊义	副主编 叶玲 邓健
5.	医学生物学	第8版	主编 傅松滨	副主编 王培林 刘佳
6.	系统解剖学	第8版	主编 柏树令 应大君	副主编 丁文龙 刘学政 孙晋浩
7.	局部解剖学	第8版	主编 刘树伟 李瑞锡	副主编 张绍祥 羊惠君
8.	组织学与胚胎学	第8版	主编 邹仲之 李继承	副主编 曾园山 周莉
9.	生物化学与分子生物学	第8版	主编 查锡良 药立波	副主编 周春燕 冯作化 方定志 何凤田
10.	生理学	第8版	主编 朱大年 王庭槐	副主编 罗自强 管又飞 金学隆
11.	医学微生物学	第8版	主编 李凡 徐志凯	副主编 黄敏 郭晓奎
12.	人体寄生虫学	第8版	主编 诸欣平 苏川	副主编 吴忠道 李朝品
13.	医学免疫学	第6版	主编 曹雪涛	副主编 熊思东 姚智
14.	病理学	第8版	主编 李玉林	副主编 文继舫 唐建武 来茂德 步宏
15.	病理生理学	第8版	主编 王建枝 殷莲华	副主编 吴立玲 孙连坤 李文斌
16.	药理学	第8版	主编 杨宝峰	副主编 苏定冯
17.	医学心理学	第6版	主编 姚树桥 杨彦春	副主编 杨艳杰 潘芳 赵旭东
18.	法医学	第6版	主编 王保捷 侯一平	副主编 丛斌 赵子琴
19.	诊断学	第8版	主编 万学红 卢雪峰	副主编 刘成玉 胡申江 康熙雄 杨炯
20.	医学影像学	第7版	主编 白人驹 徐克	副主编 韩萍 龚启勇 张雪林 王滨
21.	内科学	第8版	主编 葛均波 徐永健	副主编 梅长林 唐承薇 王辰 周晋
22.	外科学	第8版	主编 陈孝平 汪建平	副主编 秦新裕 刘玉村 张英泽
23.	妇产科学	第8版	主编 谢幸 苟文丽	副主编 林仲秋 狄文 马丁 孔北华
24.	儿科学	第8版	主编 王卫平	副主编 毛萌 李廷玉 申昆玲 常立文
25.	神经病学	第7版	主编 贾建平 陈生弟	副主编 崔丽英 王伟
26.	精神病学	第7版	主编 郝伟 于欣	副主编 许毅 吴爱勤 李涛 刘金同

27.	传染病学	第 8 版	主编 李兰娟 任 红	副主编 高志良 牛俊奇
28.	眼科学	第 8 版	主编 赵堪兴 杨培增	副主编 瞿 佳 姚 克
29.	耳鼻咽喉头颈外科学	第 8 版	主编 田勇泉	副主编 韩东一 迟放鲁 孙爱华
30.	口腔科学	第 8 版	主编 张志愿 俞光岩	副主编 凌均棨 杨丕山
31.	皮肤性病学	第 8 版	主编 张学军	副主编 陆洪光 高兴华
32.	核医学	第 8 版	主编 李少林 王荣福	副主编 张永学 匡安仁
33.	流行病学	第 8 版	主编 沈洪兵 齐秀英	副主编 刘 民 叶冬青
34.	卫生学	第 8 版	主编 朱启星	副主编 牛 侨 吴小南
35.	预防医学	第 6 版	主编 傅 华	副主编 段广才 黄国伟
36.	中医学	第 8 版	主编 高鹏翔	副主编 卜 平 陈金水 陈利国
37.	医学计算机应用	第 5 版	主编 袁同山 阳小华	副主编 白宝钢
38.	体育	第 5 版	主编 裴海泓	副主编 程 鹏
39.	医学细胞生物学	第 5 版	主编 陈誉华	副主编 杨 恬 刘艳平
40.	医学遗传学	第 6 版	主编 左 伋	副主编 顾鸣敏 张咸宁
41.	临床药理学	第 5 版	主编 李 俊	副主编 刘克辛 袁 洪
42.	医学统计学	第 6 版	主编 李 康 贺 佳	副主编 杨土保 马 骏
43.	医学伦理学	第 4 版	主编 孙福川 王明旭	副主编 陈晓阳 宫福清
44.	临床流行病学与循证医学	第 4 版	主编 刘续宝 王素萍	副主编 孙业桓 时景璞
45.	康复医学	第 5 版	主编 黄晓琳 燕铁斌	副主编 王宁华 励建安
46.	医学文献检索与论文写作	第 4 版	主编 郭继军	副主编 马 路 张 帆
47.	卫生法	第 4 版	主编 汪建荣	副主编 达庆东 田 侃
48.	医学导论	第 4 版	主编 马建辉 闻德亮	副主编 肖海鹏 郭永松 曹德品
49.	全科医学概论	第 4 版	主编 祝墡珠	副主编 胡传来 路孝琴
50.	麻醉学	第 3 版	主编 杨拔贤 李文志	副主编 刘 进 姚尚龙 郭曲练 邓小明
51.	急诊与灾难医学	第 2 版	主编 沈 洪 刘中民	副主编 王育珊 周荣斌 于学忠
52.	医患沟通		主编 王锦帆 尹 梅	副主编 唐宏宇 赵明杰
53.	肿瘤学概论		主编 王冠军 赫 捷	副主编 张清媛 李 薇 周云峰

第六届全国高等学校五年制本科临床医学专业
教材评审委员会名单

序 言

高水平、高质量的医学教育既是办好人民满意教育的重要组成部分，也是医疗卫生事业改革发展的重要支撑。随着我国医药卫生体制改革的不断深入，对高等医学教育改革也提出了更高的要求。如何培养适应国家需要、人民满意的高质量、高水平医学人才是当前医学教育的首要任务。为此，在“十二五”开局之年，教育部和卫生部共同组织实施了医学教育综合改革。

医学教育综合改革要求我们深入贯彻落实教育规划纲要和医药卫生体制改革的意见，遵循医学教育规律，以改革创新为动力，着力于医学教育发展与医药卫生事业发展的紧密结合，着力于人才培养模式和体制、机制的重点突破，着力于医学生职业道德和临床实践能力的显著提升，着力于医学教育质量保障体系的明显加强，从而全面提高医学人才培养质量，为发展医药卫生事业和提高人民健康水平提供坚实的人才保障。

教材建设在提高人才培养质量中发挥着重要的基础性作用，对此教育部一直高度重视，要求以教材建设为抓手，推动医学课程和教学方法改革。一本好的教材，给医学生以正确的引导，给临床医生以正确的指导。人民卫生出版社作为国家级优秀出版单位，承担了大量教材的规划和出版工作，形成了课程种类齐全、学科体系合理、配套服务全面的教材出版模式。尤其是在以吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的老一辈医学大家的付出和带领下，在一大批医学教育精英的努力和参与下，其出版的五年制本科临床医学专业规划教材为我国医学界培养了一代又一代优秀的医药学人才，为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了巨大的历史贡献。

此次第八轮五年制本科临床医学专业规划教材的修订工作是在贯彻党的十八大关于“深化教育领域综合改革”精神的背景下，在落实卫生部、教育部联合下发的《关于实施临床医学教育综合改革的若干意见》的基础上启动的。修订工作贯穿了医学教育综合改革的要求，特别是注重将医德教育贯穿于医学教育的全过程，增加了《医患沟通》一书，同时强化临床实践教学，配套编写了相关的实践指导，以提高医学生的临床实践能力。

我们相信，在教育、卫生系统的通力合作下，在广大医学教育工作者的大力支持和参与下，第八轮五年制本科临床医学专业规划教材的修订出版对推动医学教育综合改革，提高医学人才培养质量将产生积极的推动作用。

教育部部长助理

林蕙青

2013年3月



左 伋

男，1961年7月生于江苏滨海。现任复旦大学基础医学院细胞与遗传医学系主任、教授、博士生导师，复旦大学教学指导委员会委员，兼任教育部实验室建设指导委员会委员、中国优生科学协会会长、中国遗传学会教育教学委员会副主任委员、中国细胞生物学会医学细胞生物学会分会副会长、《中国优生与遗传杂志》副主编等。

左伋教授从事教学和研究工作至今30余年。主要从事心脑血管的遗传学与分子生物学研究，特别聚焦于分子伴侣与蛋白折叠在心脑血管发生、发展及干预中的作用，主持或参与多项国家自然科学基金、博士点基金、上海市自然科学基金资助的科研项目，国内外发表论文120余篇，申报国家专利3项，研究成果先后获上海市科技进步二等奖、卫生部科技进步奖三等奖等；主编卫生部规划教材《医学生物学》(第5版)、《医学遗传学》(第4版、第5版)，其中《医学遗传学》(第4版)获上海市优秀教材三等奖和全国高等学校医药优秀教材三等奖；主讲的课程被评为上海市重点建设课程和国家级精品课程，所领衔的教学团队为国家级教学团队；主持的“医学遗传学教改项目”先后获上海市教学成果二等奖和上海市教学成果一等奖；个人曾获宝钢优秀教师奖、复旦大学校长奖、上海市教学名师奖和上海市模范教师称号等。

副主编简介



顾鸣敏

男，1960 年 5 月出生。现任上海交通大学医学院医学遗传学教研室副主任、教授，上海高校模式生物 E- 研究院特聘研究员；现为美国人类遗传学会会员和上海医学会罕见病专科分会委员。

顾鸣敏教授从事医学遗传学教学与科研工作 30 年。曾承担国家自然科学基金面上项目 2 项；先后在国内外杂志上发表论文或综述 80 余篇，其中以第一作者或通讯作者发表在《美国人类遗传学杂志》论文 2 篇，发现的 2 个新的遗传病致病基因已被收录进在线人类孟德尔遗传数据库（OMIM）。主编或副主编教材、专著 5 本；曾获得上海市自然科学奖三等奖和上海市高等教育教学成果一等奖。



张咸宁

男，1965 年 2 月生于陕西咸阳。现任浙江大学医学部细胞生物学与医学遗传学系副主任、中华医学遗传学会全国委员、中国细胞生物学会医学细胞生物学分会委员、中国优生科学协会秘书长等职。

张咸宁教授从事教学工作至今 23 年。曾主持国家自然科学基金等科研项目，先后开展了对肝豆状核变性、精神分裂症、表皮松解性掌跖角化症（EPPK）、MEN-2A 等的研究，已发表 SCI 论文 30 余篇。主编了国内第一本双语版《医学遗传学》教材。论著已被国内外学术期刊和美、德等国的专著引用 200 多次。曾获上海市科技进步二等奖、浙江省科技奖三等奖。

前　言

2012年初，全国高等医学院校临床医学专业教材评审委员会与人民卫生出版社联合在北京召开了五年制临床医学专业第八轮规划教材的编写工作会议，会议针对第七轮教材出版后医学教育所产生的新要求，确定了新一版教材的指导思想、编写原则和出版时间等。根据北京会议的精神，我们于2012年4月在云南召开了《医学遗传学》第6版的编写人员会议，会议讨论了目前全国高等医学院校的五年制医学教育中《医学遗传学》课程设置情况和发展趋势，并特别就编写方针以及编写内容如何体现科学性、先进性、思想性和适用性等进行了讨论；2012年8月编写人员在西安召开了定稿会，修改和审定了所有稿件。

《医学遗传学》第6版保持了第5版的基本框架，但强调了作为“医学遗传学”课程核心内容的基础部分和作为“医学遗传学”延伸内容的临床部分；同时在教材内容上、图表制作上也作了一些相应的更新。可供不同学时、不同教学要求的学校选择使用。

参加第6版教材编写的作者共18位教授都来自于教学第一线，分布于华北、东北、华东、中南、西南、西北等6大地区的17所院校，这些院校中既有综合性大学，也有独立的医科大学或医学院，因此在地区分布上、教学体制上、课程设置上具有一定的代表性。

复旦大学上海医学院、西安交通大学医学院为本次教材的编写提供了帮助，谨致谢意。然而，医学专业课程体系的建设尚在深入之中，医学遗传学也是一个不断发展的学科，其教学内容、实现形式都需不断探讨，因此本次教材的修订工作也只能是今后改版的基础。同时鉴于编者水平有限，诚恳希望本教材的使用者提出批评和改进意见。

左　伋

2013年2月

目　录

绪　论

随着生命科学和医学科学的飞速发展，人们逐渐认识到医学实践中所遇到的一些问题（许多疾病的病因、发病机制、病变过程、预后、诊治和预防等）需要用遗传学的理论和方法才能得以解决。例如，为什么有高血压家族史的人更易罹患高血压病？为什么同一药物对患有同一疾病的不同患者的疗效不同（有人显效、有人无效、有人表现出严重的不良反应）？第一胎生了一个有先天缺陷的婴儿，第二胎也为先天缺陷患儿的（再发）风险有多大，是否可能出生健康的第二胎？唐氏综合征（即 Down 综合征或先天愚型，一种由于染色体异常而引起的常见痴呆症）是如何发生的，它在新生儿中出现的机会为什么随母亲年龄的增大而增加？遗传病能不能得到有效的根治？怎样才能预防遗传性疾病的发生而达到健康生殖（healthy birth）的目的……随着人口的不断增加，不少国家都采取了控制人口的一些措施，使人们在少生的同时更渴望得到健康生殖；另一方面，由于人们对疾病发生、发展本质的认识有了进一步提高，故认为绝大多数疾病的发生、发展和转归都是内在（遗传）的和外在（环境）的因素综合作用的结果；同时在疾病的发展过程中，遗传与致病因素交互作用，或致病因素对机体细胞产生损害作用，或机体细胞对致病因素产生适应性反应（在多数情况下，这一反应是保护机体细胞并去除有害的致病因素），这些交互作用的结果决定着机体细胞未来的发展方向，或恢复细胞的正常生理功能，或细胞产生异常损害，继而发生组织、器官的损害，导致疾病的形成，并在临床上表现为一定的特征。因此，与环境因素一样，遗传因素已成为现代医学中的另一个重要方面，医务工作者在医疗工作中正遇到越来越多的遗传学问题，与此同时，医学与遗传学的结合即形成了医学遗传学（medical genetics）这一介于基础与临床之间的桥梁学科。

第一节　医学遗传学的任务和范畴

在传统的观念上，遗传因素与环境因素在疾病发生、发展中的交互作用考虑得较少，所以比较局限。一般把遗传因素作为唯一或主要病因的疾病称为遗传病（genetic disorder）；相应的，医学遗传学就是用人类遗传学（human genetics）的理论和方法来研究这些“遗传病”从亲代传递至子代的特点和规律、起源和发生、病理机制、病变过程及其与临床关系（包括诊断、治疗和预防）的一门综合性学科。有的学者将侧重于遗传病的预防、诊断和治疗等内容划归为临床遗传学（clinical genetics）或遗传医学（genetic medicine）的范畴，而医学遗传学则侧重于遗传病的病因学、病理生理学的研究。然而，现代医学遗传学的概念比传统医学中的概念有很大的扩充，它首先认为疾病是一个涉及内在（遗传）因素与外在（环境）因素的复杂事件，现代医学遗传学更侧重于从综合的角度比较全面地探讨和分析遗传因素在疾病发生、发展和转归过程中的作用。

医学遗传学是以人类遗传学为基础的，它们都是以“人”为研究对象，这是它们的共同点。不同的是，人类遗传学主要从人种和人类发展史的角度来研究人的遗传性状（例如人体形态的测量以及人种的特征），同时广泛地研究形态结构、生理功能上的变异（例如毛发的颜色、耳的形状等）。在临床上，这些变异并不干扰或破坏正常的生命活动，其临床意义不大。而医学遗传学往往是从医学角度来研究人类疾病与遗传的关系。因此，医学遗传学可以说是一门由“遗传病”这一纽带把遗传学和医学结合起来的边缘学科。

笔记

Genetic Diseases to Medicine

Genetics is a key discipline of modern medicine. Genetics is playing an increasingly important role in the practice of clinical medicine. Medical genetics, once largely confined to relatively rare conditions seen by only a few specialists, is now becoming a central component of our understanding of most major diseases. These include not only the pediatric diseases but also common adult diseases such as heart disease, diabetes, many cancers, and many psychiatric disorders. Because all components of the human body are influenced by genes, genetic disease is relevant to all medical specialties. Today's health care practitioners must understand the science of medical genetics. Medical genetics involves any application of genetics to medical practice. It thus includes studies of the inheritance of diseases in families, mapping of disease genes to specific locations on chromosomes, analyses of the molecular mechanisms through which genes cause disease, and the diagnosis and treatment of genetic disease.

第二节 医学遗传学发展简史

Mendel 于 1865 年发表的《植物杂交实验》一文揭示了生物遗传性状的分离和自由组合规律，这是科学意义上的"遗传学"学科诞生的标志，但 Mendel 这项工作的重要价值直到 1900 年才被认识；随即，Mendel 定律就被用来解释一些人类疾病的遗传现象。杰出的内科医生 Garrod（1901）描述了 4 个黑尿症家系，首次提出了先天性代谢病的概念，认为这些疾病的性状属于隐性遗传性状；Farabee（1903）指出短指（趾）为显性遗传性状；Hardy 和 Weinberg（1908）研究了人群中基因频率的变化，提出遗传平衡定律，奠定了群体遗传学的基础；Nilsson（1909）研究数量性状的遗传，用多对基因的加性效应和环境因素的共同作用阐述数量性状的遗传规律。在那个时期，遗传学的理论研究得到充分的发展，但限于当时的技术水平，这些理论的实验验证及遗传物质的微观研究还无法深入开展。

20 世纪 20 年代到 40 年代，Griffith 和 Avery 用肺炎双球菌转化实验证明了 DNA 是遗传物质；1953 年，Watson 和 Crick 提出了 DNA 的双螺旋模型，使人们认识了遗传物质的化学本质。随着生物化学实验技术的发展，对一些先天性代谢缺陷疾病的生化机制逐步阐明，先后发现了糖原贮积症 I 型是由于缺乏葡萄糖 -6- 磷酸酶，苯丙酮尿症是由于缺乏苯丙氨酸羟化酶引起的，并提出了一种基因一种酶的假说。

1952 年，由于低渗制片技术的建立（徐道觉等）和使用秋水仙碱获得了更多中期细胞分裂象（蒋有兴等）后，才证实人体细胞染色数目为 46（而非 48），标志着细胞遗传学的诞生。以后相继发现 Down 综合征为 21 三体（Lejeune 等）、Klinefelter 综合征为 47，XXY（Jacob 和 Strong）等。在染色体显带技术出现后，更多由染色体畸变引起的疾病不断被发现和报道。

20 世纪 70 年代，限制性内切酶的使用使得科学家首次能够对 DNA 进行可控的操作。1978 年，简悦威（YW Kan）运用这两种技术实现了对镰状细胞贫血的产前基因诊断。Mullis 在 20 世纪 80 年代发明的聚合酶链反应（PCR）技术能在体外实现 DNA 分子的快速扩增，从而使某些疾病的 DNA 检测成为临床的常规工作。如今，PCR 已成为生命科学领域应用最为广泛的基本技术。

笔记

真正促使医学遗传学发生革命性变化的是 20 世纪 90 年代开始的人类基因组计划。该计

划的研究目标是从整体上阐明人遗传信息的组成和表达，包括遗传图绘制、物理图构建、测序（sequencing）、转录图绘制和基因鉴定等方面的工作，为人类遗传多样性的研究提供基本数据，揭示上万种人类单基因异常（有临床意义的约计7000种）和上百种严重危害人类健康的多基因病（例如心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等）的致病基因或疾病易感基因，建立对各种基因病新的诊治方法，实现个性化医疗（personalized medicine），从而推动整个生命科学和医学领域的发展（绪表-1）。

现今，医学遗传学已成为21世纪分子医学（molecular medicine）的主体，但分子医学的“收获季节”仍然没有到来。

Personalized Medicine

Personalized medicine refers to a rapidly advancing field of health care that is informed by each person's unique clinical, genetic, genomic, and environmental information. The goals of personalized medicine are to take advantage of a molecular understanding of disease to optimize preventive health care strategies and drug therapies while people are still well or at the earliest stages of disease. Because these factors are different for every person, the nature of disease, its onset, its course, and how it might respond to drug or other interventions are as individual as the people who have them. In order for personalized medicine to be used by health care providers and their patients, these findings must be translated into precision diagnostic tests and targeted therapies. Since the overarching goal is to optimize medical care and outcomes for each individual, treatment, medication types and dosages, and/or prevention strategies may differ from person to person - resulting in unprecedented customization of patient care.

绪表-1 医学遗传学大事记

年代	里程碑	主要贡献者
1839	细胞学说	Schleiden 和 Schwann
1859	进化论	Darwin
1865	颗粒遗传假说	Mendel
1882	发现染色体	Flemming
1902	发现先天性代谢缺陷病	Garrod
1903	染色体是遗传物质的载体	Sutton 和 Boveri
1910	美国首次遗传咨询门诊	Davenport
1911	首次定位人类基因	Wilson
1944	遗传物质的本质 DNA	Avery
1953	DNA 的双螺旋结构	Watson、Crick、Franklin 和 Wilkins
1956	镰状细胞贫血为点突变所致	Ingram
1956	人染色体数目应为 2n=46	蒋有兴和 Levan
1959	首例染色体病（Down 综合征）	Lejeune
1960	首次产前筛查性别	Riis 和 Fuchs
1960	外周血的染色体分析	Moorhead
1961	PKU 的新生儿筛查	Guthrie
1961	X 染色体失活现象	Lyon

笔记

续表

年代	里程碑	主要贡献者
1961	遗传密码	Nirenberg
1964	产前超声筛查	Donald
1966	首次产前染色体分析	Breg 和 Steel
1966	《人类 Mendel 遗传》(MIM)问世	McKusick
1967	体细胞杂交技术用于人类基因定位	Weiss 和 Green
1970	Rh 血型不相容的预防	Clarke
1970	染色体显带技术	Caspersson 和 Zech
1975	DNA 测序技术	Sanger、Maxam 和 Gilbert
1976	首次 DNA 诊断	简悦威(Yuet-Wai Kan)
1977	首次克隆人类基因	Shine
1977	用基因工程技术制成生长抑素	Itakura
1979	体外受精技术(试管婴儿)	Edwards 和 Steptoe
1979	用基因工程技术生产胰岛素	Goeddel
1982	基因工程生产的胰岛素上市	众多学者
1985	DNA 指纹	Jeffreys
1986	发明 PCR 技术	Mullis
1987	人类染色体连锁图	众多学者
1987	OMIM 诞生	McKusick
1990	首次基因治疗	Rosenberg、Anderson 和 Blaese
1990	首个畸形数据库在英国伦敦建成	Baraitser 和 Winter
1990	首次成功的 PGD	Handyside、Winston 等
1991	首个神经遗传学数据库在英国伦敦建成	Baraitser 和 Winter
1993	人类基因组物理图谱绘成	众多学者
2000	人类基因组序列的框架图	众多学者
2003	人类基因组测序完成	人类基因组测序协作组和 Celera 公司
2006	植入前遗传学单体型分析	Renwick、Abbs 等
2007	人类基因组 SNP 图谱公布	国际 HapMap 协作组
2007	首例个人基因组测序	Watson 和 Venter
2008	拟对 20 个种族或民族的 1000 多例个体进行基因组测序的千人计划开始实施	国际千人基因组计划
2010	人类可遗传的变异大全出版(可能涉及了 95%)	国际千人基因组计划

第三节　遗传病概述

按经典的概念，遗传病或遗传性疾病的发生需要有一定的遗传基础，并通过这种遗传基础、按一定的方式传于后代发育形成的疾病。因此，遗传病的传递并非是现成的疾病，而是遗传病的发病基础。而在现代医学中，遗传病的概念有所扩大，遗传因素不仅仅是一些疾病的病因，也与环境因素一起在疾病的发生、发展及转归中起关键性作用。因此，在了解医学遗传学时，既要把握经典的遗传病概念，也要对遗传病的新进展有所认识。但在本教材中，主要是以经典概念为线索展开讨论的。

一、遗传病的特点

作为以遗传因素为主要发病因素的遗传病，在临床上有许多特点。

笔记

（一）遗传病的传播方式

一般而言，遗传病与传染性疾病、营养性疾病不同，它不延伸至无亲缘关系的个体。就是说，如果某些疾病是由于环境因素致病，在群体中应该按“水平方式”出现；如果是遗传性的，一般则以“垂直方式”出现，不延伸至无亲缘关系的个体，这在显性遗传方式的病例中尤其突出。

（二）遗传病的数量分布

患者在亲祖代和子孙中是以一定数量比例出现的，即患者与正常成员间有一定的数量关系，通过特定的数量关系，可以了解疾病的遗传特点和发病规律，并预期再发风险等。

（三）遗传病的先天性

遗传病往往有先天性特点。所谓先天性是生来就有的特性，如白化病是一种常染色体隐性遗传病，婴儿刚出生时就表现有“白化”症状。但并非所有的遗传病都是先天的，如 Huntington 舞蹈症是一种典型的常染色体显性遗传病，但它往往在35岁以后才发病。反过来，先天性疾病也有两种可能性，即有些先天性疾病是遗传性的，如白化病；有些则是获得性的，如妇女妊娠时因风疹病毒感染，致胎儿患有先天性心脏病。虽然患儿出生时有心脏病，但按传统概念来说它是不遗传的。

（四）遗传病的家族性

遗传病往往有家族性等特点。所谓家族性是疾病的发生所具有的家族聚集性。遗传病常常表现为家族性，如上述的 Huntington 舞蹈症常表现为亲代与子代间代代相传；但并非所有的遗传病都表现为家族性，如白化病在家系中很可能仅仅是偶发的，患儿父母亲均为正常。反过来，家族性疾病可能是遗传的，如 Huntington 舞蹈症；但不是所有的家族性疾病都是遗传的。如有一种夜盲症（即当光线比较弱时，视力极度低下的一种疾病）是由于饮食中长期缺乏维生素 A 引起的，如果同一家庭饮食中长期缺乏维生素 A，则这个家庭中的若干成员就有可能出现夜盲症。这一类家族性疾病是由共同环境条件的影响，而不是出自遗传原因，如果在饮食中补充足够的维生素 A 后，全家病员的病情都可以得到改善。所以说，由于维生素 A 缺乏所引起的夜盲症，尽管表现有家族性，但它不是遗传病。

（五）遗传病的传染性

一般的观点认为，遗传病是没有传染性的，故在传播方式上，它是垂直传递，而不是水平传递的。但在目前已知的疾病中，人类朊粒蛋白病（human prion diseases）则是一种既遗传又具传染性的疾病。朊粒蛋白（prion protein，PrP）是一种功能尚不完全明确的蛋白质。目前认为 *PrP* 基因突变会导致 PrP 的错误折叠或通过使其他蛋白的错误折叠进而引起脑组织的海绵状病变，最终导致脑功能紊乱，称为蛋白折叠病；而错误折叠的 PrP 可以通过某些传播方式使正常人细胞中的正常蛋白质也发生错误折叠并致病。

总之，必须正确地、辩证地认识人类遗传病，将有助于在医学实践中采取相应的诊断、治疗和预防措施。

二、人类遗传病的分类

人类遗传病的种类繁多。据统计，目前每年新发现的遗传性综合征有100种左右。面对种类如此众多的遗传病，过去一是按人体系统分类，如神经系统遗传病、血液系统遗传病、生殖系统遗传病、心血管系统遗传病、泌尿系统遗传病、内分泌系统遗传病等；二是按照遗传方式进行分类。现代医学遗传学将人类遗传病划分为5类：

（一）单基因病

单基因病是由单基因突变所致。这种突变可发生于两条染色体中的一条，由此所引起的疾病呈常染色体（或性染色体）显性遗传；这种突变也可同时存在于两条染色体上，由此所引起的疾病呈常染色体（或性染色体）隐性遗传。单基因病相对较少见，在各个种族或民族中的发生频

笔记

率不同，发生率较高时也仅为1/500，但由于其遗传性，因而危害极大。

（二）多基因病

多基因病是有一定家族史、但没有单基因性状遗传中所见到的系谱特征的一类疾病，如先天性畸形及若干人类常见病（高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、哮喘、自身免疫性疾病、老年痴呆、癫痫、精神分裂症、类风湿关节炎、智能发育障碍等）。环境因素在这类疾病的发生中起不同程度的作用。多基因病是最常见、最多发的遗传病。

（三）染色体病

染色体病是染色体结构或数目异常引起的一类疾病（综合征）。从本质上说，这类疾病涉及一个或多个基因结构或数量的变化，故其对个体的危害往往大于单基因病和多基因病，其中最常见的染色体病为Down综合征。染色体病在新生儿中的发病率约为0.5%。

（四）体细胞遗传病

单基因病、多基因病和染色体病的遗传异常发生在人体所有细胞包括生殖细胞（精子和卵子）的DNA中，并能传递给下一代，而体细胞遗传病（somatic cell genetic disorder）的累积突变只在特异的体细胞中发生，体细胞基因突变是此类疾病发生的基础。这类疾病包括恶性肿瘤、白血病、自身免疫缺陷病以及衰老等。在经典的遗传病的概念中，并不包括这一类疾病。

（五）线粒体遗传病

线粒体是细胞内的一个重要细胞器，是除细胞核之外唯一含有DNA的细胞器，具有自己的蛋白质翻译系统和遗传密码。线粒体遗传病就是由线粒体DNA缺陷引起的疾病，包括Leber视神经萎缩等。

绪表-2列举了一些遗传病及其遗传方式和发生率。

绪表-2 常见遗传病的遗传方式及发生率

疾病（OMIM）	遗传方式	发生率
单基因病		
腺苷脱氨酶缺乏症（102700）	AR	少见
α_1-抗胰蛋白酶缺乏症（107400）	AR	1/3000~1/20 000
囊性纤维变性（219700）	AR	1/2000；亚洲人极罕见
Duchenne肌营养不良（310200）	XR	1/3000~1/3500
家族性高胆固醇血症（143890）	AD	1/500
脆性X综合征（309550）	XL	男性：1/500；女性：1/2000~1/3000
葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症（305900）	XR	男性：1/4~1/20
血友病A（306700）	XR	男性：1/10 000
Huntington舞蹈症（143100）	AD	4/100 000~8/100 000
强直性肌营养不良症（160900）	AD	1/10 000
神经纤维瘤Ⅰ型（162200）	AD	1/3000~1/5000
成骨不全（166200）	AD	1/15 000
苯丙酮尿症（261600）	AR	1/5000
视网膜母细胞瘤（180200）	AD	1/14 000
镰状细胞贫血（603903）	AR	部分种族：1/400
地中海贫血（140100）	AR	常见
Wilms瘤（194070）	AD	1/10 000
Tay-Sachs病（272800）	AR	1/3000
染色体病		
Down综合征（190685）	47，+21	1/800
18三体综合征（601161）	47，+18	1/8000

笔记

续表

疾病(OMIM)	遗传方式	发生率
13 三体综合征	47,+13	1/25 000
Klinefelter 综合征	47,XXY	男性:1/1000
Turner 综合征	45,X	女性:1/5000
XXX 综合征	47,XXX	女性:1/1000
XYY 综合征	47,XYY	男性:1/1000
Prader-Willi 综合征(176270)		1/10 000~1/25 000
多基因遗传病		
唇裂(119530)		1/250~1/600
先天性心脏病		1/125~1/250
神经管缺陷(601634)		1/100~1/500
糖尿病(222100;125853)		成人:1/10~1/20
冠状动脉粥样硬化病(209010)		特定人群:1/15
体细胞遗传病		
肿瘤		总:1/3
线粒体疾病		
Leber 视神经萎缩(535000)	细胞质遗传	少见

注:AR 为常染色体隐性遗传;AD 为常染色体显性遗传;XL 为 X 连锁遗传;XR 为 X 连锁隐性遗传

三、在线《人类孟德尔遗传》(OMIM)

“在线《人类孟德尔遗传》(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)”源自由美国 Johns Hopkins 大学医学院 Victor A. McKusick 教授主编的《人类孟德尔遗传》(Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders, 简称 MIM)一书,该书一直是医学遗传学最权威的百科全书和数据库,被誉为医学遗传学界的“圣经”。MIM 包括所有已知的遗传病、遗传决定的性状及其基因,除了简略描述各种疾病的临床特征、诊断、鉴别诊断、治疗与预防外,还提供已知有关致病基因的连锁关系、染色体定位、组成结构和功能、动物模型等资料,并附有经缜密筛选的相关参考文献。MIM 制定的各种遗传病、性状、基因的编号,简称 MIM 号,为全世界所公认。有关疾病的报道必须冠以 MIM 号,以明确所讨论的是哪一种遗传病。MIM 自 1966 年初版以来,随着医学遗传学的迅猛发展,MIM 内容急剧扩增,至 1998 年已出至第 12 版。印刷版本的 MIM,尽管不断增厚,但在科学研究已进入数字化年代的当今,显然已很难跟上医学遗传学学科发展的步伐,有“力不从心”感。鉴此,联机形式的“在线人类孟德尔遗传”于 1987 年应运而生,并且免费供全世界科学家浏览和下载。OMIM 的网址是:http://www.omim.org。

截至 2012 年 6 月 13 日的统计数据,OMIM 总条目数为 21 274 个,其中,常染色体遗传条目 19 979 个,X 连锁遗传条目 1171 个,Y 连锁遗传条目 59 个,线粒体遗传条目 65 个(其中基因 37 个,有分子基础的性状 28 个)。已经定位的人类基因数目(不包括 EST、拟基因、基因标志、cDNA)为 13 446 个(其中 1 号染色体 1312 个;2 号 851 个;3 号 712 个;4 号 518 个;5 号 621 个;6 号 795 个;7 号 614 个;8 号 478 个;9 号 505 个;10 号 494 个;11 号 819 个;12 号 707 个;13 号 250 个;14 号 428 个;15 号 401 个;16 号 550 个;17 号 771 个;18 号 190 个;19 号 848 个;20 号 338 个;21 号 144 个;22 号 330 个;X 染色体 724 个;Y 染色体 46 个)。

四、疾病的发生与遗传因素和环境因素的关系

遗传(heredity)是生物体的基本生命现象,表现为性状在亲代与子代之间的相似性和连续性。人类的一切正常或异常的性状综合起来看都是遗传与环境共同作用的结果,但它们在每一

笔记

具体性状的表现上可能不尽相同。

（一）完全由遗传因素决定发病

这类疾病的发生并非与环境因素无关，只是看不出什么特定的环境因素是发病所必需的，例如单基因遗传病中的先天性成骨不全症、白化病、血友病 A 以及某些染色体病。

（二）基本上由遗传决定，但需要环境中一定诱因的作用

例如单基因遗传病中的苯丙酮尿症，早期人们只知道它与遗传有关，现在知道吃了含苯丙氨酸量多的食物才诱发本病；葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶缺乏症（俗称蚕豆病）除有遗传基础外，只有在吃了蚕豆或服用了氧化性药物伯氨喹等以后才会诱发溶血性贫血。

（三）遗传因素和环境因素对发病都有作用，在不同的疾病中，其遗传率各不相同

也就是说，遗传因素对发病作用的大小是不同的。例如在唇裂、腭裂、先天性幽门狭窄等畸形中，遗传率都在 70% 以上，说明遗传因素对这些疾病的发生较为重要，但环境因素也是不可缺少的。精神发育障碍、精神分裂症等疾病也是如此。另一些疾病，例如在先天性心脏病、十二指肠溃疡、某些糖尿病等的发生中，环境因素的作用比较重要，而遗传因素的作用较小，遗传率不足 40%，但就其发病来说，也必须有这个遗传基础。还有一些疾病如脊柱裂、无脑儿、高血压、冠心病等的发病，遗传因素和环境因素等相当重要，遗传率约 50%~60%。

上述这类疾病过去在临床上常常说有一定的遗传因素（体质或素质），近年来的研究表明，它们所具有的就是多基因（易感基因）决定的遗传基础，这一类疾病（多基因病）具有常见性、多发性的特点，是目前医学研究的重点。

（四）发病完全取决于环境因素，与遗传基本上无关

例如烧伤、烫伤等外伤的发生与遗传因素无关，但这类疾病损伤的修复与个体的遗传类型可能有关。

五、遗传病在医学实践中的一些问题

（一）医生如何确定患者所患疾病是否有遗传性

遗传病患者（与非遗传病患者一样）在向医师主诉自己的病症时，只能说明其某些感觉上的异常，而不能告诉医生自己什么基因有什么异常。因此，需要医师正确地区分患者所患疾病是不是一种遗传病。但这并不是一件轻而易举的事情，它不仅需要医师具有丰富的临床经验、全面的遗传学知识，还需要足够的实验室技术（包括分子诊断）来辅助诊断。近年来，计算机软件已被开发用于遗传病的诊断，为医师确定患者所患疾病是否具有遗传性提供了有力的手段，从而使遗传病患者及亲属能得到有效的医学处理。

（二）再现风险

再现风险（recurrence risk）是遗传病在临床上常遇到的问题之一。所谓再现风险，是患者罹患的遗传性疾病在家系亲属中再发生的风险率。影响再现风险的因素较多，故很难对遗传病的再现风险制订出一个标准。例如，一方面，Huntington 舞蹈症是一种常染色体显性遗传病，按理论推测，患者子女的再现风险为 50%。但它的发病年龄多在 35 岁以后，随着子女年龄的增长，再现风险也逐渐下降，通过建立年龄与再现风险的发病曲线，可以得到不同年龄个体的再现风险。另一方面，任何一种遗传病都有一个群体再现风险的基线（baseline），即任何一次妊娠所生子女其群体风险率有些是根据疾病的遗传方式决定的，有些是基于经验概率得到的（绪表 -3）。

（三）遗传性疾病的群体负荷

这里所说的负荷是指遗传病在群体中的严重程度，通常用发生率来表示。发生率越高，群体中的遗传有害性越高，人类需要的对应措施越多，也可以说是负荷也越大。绪表 -4 所列是几类遗传病的群体发生率。

笔记

绪表 -3　群体中某些"疾病"发生的风险率

疾病	风险率
出生时即表现出先天性异常	1∶30
严重的身体或智能残疾	1∶50
自发流产	1∶8
死胎	1∶125
围生期死亡	1∶150
出生后一周到周岁以内死亡	1∶200
夫妇不育	1∶6~10

绪表 -4　遗传性疾病的群体发生率

疾病	发生率(%)	疾病	发生率(%)
单基因缺陷		多基因遗传病	
常染色体显性遗传病	0.14	先天性疾病	2.3
常染色体隐性遗传病	0.17	其他疾病	2.4
X 连锁遗传病	0.05	尚未归类的遗传病	0.12
染色体缺陷	0.19	总计	5.37

（四）遗传病与医学伦理

医学伦理学的基本原理同样适用于医学遗传学。但遗传病有其自身的特征，即遗传性；因此，对一些问题需要特别注意。

1. 遗传性疾病的产前诊断问题　包括：①产前诊断技术上的安全性；②产前诊断实施后对患病胎儿采取的医学措施的"合法性"、"合理性"、"可靠性"、"安全性"等。

2. 遗传病的症状前诊断问题　涉及：①是否有有效的医学措施使症状前患者免受"未来"疾病的困扰；②个人隐私问题。

3. 基因诊断和基因治疗问题　包括：①基因诊断、基因治疗在技术上的安全性问题；②诊断及治疗措施的"合法性"、"合理性"等问题；③基因治疗措施对人类基因组的安全控制问题等。

宗教、伦理、道德、法律也都是遗传病临床实践中需要重视的问题。遗传病患者的基因组应属个人隐私，其中含有什么致病基因或易感基因，若用现代方法查出后结果被泄露出去，如果没有相应的法律加以保护，被检对象就可能在就业、恋爱、婚姻、保险等方面受到歧视。近年来，整体动物克隆技术的发展使得生物技术的伦理问题更趋复杂化。这些都需要生物医学界和法律界共同商讨、制定对策，并取得全社会的理解和支持。

第四节　遗传病的研究策略

医学遗传学是以遗传病为研究对象，那么对遗传病研究的策略也就要围绕遗传病的病理、诊断、治疗和预防等内容来进行。因此，致病基因的定位与克隆、功能研究是首要的任务，即从基因组中彻底分离出致病基因，从根本上研究遗传病的病理基础，并找出相应的预防和治疗对策。随着对遗传病研究的不断深入，人们发现不同遗传病的遗传方式、发病率都有着巨大的差别，故在致病基因的分离方法与策略上也要有所区别。对临床上已经发现并明确的遗传病，首先要进行遗传规律的研究，是常染色体或性染色体遗传，是单基因还是多基因遗传，显性或隐性遗传？然后根据此遗传病是否有可检测到的生化指标或蛋白质异常，或这个遗传病是否总是和某一遗传标志共分离（co-segregation）等资料，以决定对致病基因进行定位和克隆的策略。

笔记

另外，不同遗传病的诊断和治疗也应根据各自特点决定研究方法和研究重点。

一、单基因遗传病的研究

单基因遗传病是最先被认识和研究的遗传病，1901年，Garrod便研究了隐性遗传的尿黑酸尿症，认为本病是由体内的某种酶缺陷造成的，并提出了先天性代谢病的概念，因此，早期对遗传病的研究首先集中在由遗传损伤而引起的生化功能（如酶或蛋白质）缺陷上，然后通过蛋白质的信息设计出核酸探针，筛选特定的文库从而获得相应遗传病的致病基因，这就是所谓的功能克隆（functional cloning）。用功能克隆法鉴定的单基因病基因包括血红蛋白病的血红蛋白基因、血友病A的凝血因子Ⅷ基因、苯丙酮尿症的苯丙氨酸羟化酶基因等。然而，迄今为止发现的七千多种单基因病绝大多数基因产物不明，这种策略在大多数情况下无法奏效，故定位克隆（positional cloning）的方法应运而生，该方法首先进行致病基因的染色体定位，然后寻找相应染色体位置上的大片段基因组克隆，在其中分析可能存在的功能基因，并在患者中进行候选基因（candidate gene）的突变分析，最后再对确定的候选基因进行功能研究，早先也称该方法为反求遗传学（reverse genetics）。随着人类基因组研究的日新月异，多态遗传标志的覆盖已经越来越密集，第三代多态遗传标志单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）的平均密度可达1000bp就有一个，为遗传病致病基因的克隆提供了极大的方便。因此，基因的定位成为致病基因克隆的关键，在缺乏任何遗传病相关DNA序列信息的情况下，应用最多的定位方法是连锁分析。基因定位的连锁分析是通过检测遗传性状（致病基因位点）在家系传递过程中与多态位标发生重组的频率来确定该基因与位标之间的距离。一般所指的连锁分析为优势对数记分法（lod score），这是根据最大似然性理论计算出以某一重组率连锁的可能性与不连锁可能性比值的对数值，Lod>1支持连锁，Lod>3肯定连锁。采用定位克隆策略成功分离的单基因病基因包括囊性纤维化的*CFTR*基因、Huntington舞蹈症的*HD*基因、假性肥大性肌营养不良的*DMD*基因、成人多囊肾的*PKD1*基因、Marfan综合征的*FBN1*基因、视网膜母细胞瘤的*RB1*基因、家族性乳腺癌的*BRCA1*和*BRCA2*基因等。然而，如果患病亲属的人数有限，或不外显、外显不全，或基因突变是自发产生的（即患者为散发性），则连锁分析和定位克隆多半失效。这是单基因疾病分子遗传学研究中通常难以克服的“瓶颈”。因此，对于7000多种已知或可疑的人类孟德尔疾病，却只有不到一半病种的致病基因被发现。

全外显子组测序（whole exome sequencing，WES）是目前最先进的检测突变基因的方法。外显子组（exome）即一个个体的基因组DNA上所有蛋白质编码序列（即外显子exon）的总和。人类外显子组序列仅占人类整个基因组序列的1%，约为30Mb，包括18万个左右的外显子，估计85%的人类致病突变都位于这1%的蛋白质编码序列上。因此，对各种疾病患者的外显子组进行测序分析，所针对的是与疾病最相关的“编码序列”即区域exome，捕捉的是疾病的大部分致病突变信息。外显子组捕获和第二代测序技术被著名的《Science》杂志评为“2010年世界十大科技进展”。

Exome sequencing makes medical genomics a reality

Linkage studies have previously been the main tool to elucidate the genetics of Mendelian disorders; however, extremely rare disorders or sporadic cases caused by *de novo* variants are not amendable to this study design. Exome sequencing has now become technically feasible and more cost-effective due to the recent advances in high-throughput sequence capture methods and next-generation sequencing technologies

笔记

which have offered new opportunities for Mendelian disorder research. Exome sequencing has been swiftly applied to the discovery of new causal variants and candidate genes for a number of Mendelian disorders. In addition, *de novo* variants were also identified for sporadic cases, which would have not been possible without exome sequencing. Although exome sequencing has been proven to be a promising approach to study Mendelian disorders, several shortcomings of this method must be noted, such as the inability to capture regulatory or evolutionary conserved sequences in non-coding regions and the incomplete capturing of all exons.

二、多基因遗传病的研究

单基因疾病虽然种类远较多基因疾病为多，但由于多基因疾病的发病率大多较高，故其危害更加严重。如很多心脑血管疾病、老年性痴呆、糖尿病、哮喘等常见病、多发病都有多基因遗传基础。多基因疾病虽具有一定程度的家族聚集倾向，但并不表现出典型的孟德尔式遗传，此类疾病由多个基因和外源因素共同作用而形成。因而多基因疾病相关基因的定位相当困难。原则上，Lod 连锁分析也可以应用，但其效能很低，通常要求有主效基因，并要有明确的遗传方式，或能够根据可靠指标将复杂性状进行分割再做连锁分析。目前，一种不依赖于遗传模式的非参数连锁分析法被认为是多基因疾病的理想分析法，即患病同胞对法(affected sib-pair, ASP)。ASP 法的研究对象是各家系中的患病同胞对，并寻找共同出现概率超过 1/4 的遗传标志，则该标志本身或其周围存在疾病相关基因。由于 ASP 法需要大量的患病同胞对，取样较困难，又将该方法的分析对象扩展到整个家系的所有成员而演化出患病家系成员法(affected pedigree member, APM)，解决了家系资料来源不足的问题，但 APM 法的分析效能低于 ASP 法。多基因疾病相关基因定位的另一方法是建立于群体水平上，即在病例和对照群体中寻找某一遗传标志与疾病表型的关联，这种关联一般表明遗传标志即易感基因或与易感基因存在连锁不平衡，当然，如果样本的选择出现偏倚，就会出现假性关联，所以当初步分析发现可疑相关后，可用传递不平衡检验(transmission disequilibrium test, TDT)加以验证，这是一种家系内关联分析，可有效地消除由于人群分层偏倚造成的假性关联。应用上述方法，乳腺癌相关基因 *BRCA1*、*BRCA2* 和胰岛素依赖型糖尿病等的相关基因相继被发现，在原发性高血压、老年性痴呆等研究领域也取得重要进展。

随着人类基因组计划和国际人类基因组单体型图计划的完成以及高通量生物芯片技术的成功研发，人们广泛利用高通量全基因组生物芯片的技术手段，采用关联分析的方法即全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)来筛选复杂疾病易感基因，获得了前所未有的发现。GWAS 是通过对大规模的群体(病例 / 对照)DNA 样本进行包括 SNP、拷贝数变异(copy number variation, CNV)在内的全基因组高密度遗传标记并分型，从而寻找与复杂疾病相关的遗传因素的研究方法，掀起了人类基因组研究的第 3 次浪潮。自 2005 年以来，利用 GWAS 对多种常见疾病进行了研究，发现和重复验证了近 2000 个 SNP 或位点，其中包括以前未检测到的而与疾病密切相关的基因及部分未知基因。但 GWAS 有其欠缺，如容易产生假阳性和假阴性，而且发现的与疾病关联的 SNP 多位于基因间或内含子上，很少位于功能区(如外显子区和 5'UTR 区)。同时，芯片检测位点有一定的局限性，除新一代全基因组基因分型芯片外，多数是发现常见变异即微效等位基因频率(minor allele frequency, MAF)> 5%，而对稀有变异(MAF < 5%)和其他结构变异不敏感。另外，GWAS 是基于常见疾病 / 常见变异的假说，而越来越多的研究结果表明许多复杂疾病是由稀有变异造成的，而这种基于芯片的 GWAS 在实验设计时尚未充分考虑

笔记

这部分信息，故而较难搜寻稀有变异。显然，WES 和全基因组测序技术的应用，势必成为揭示多基因病易感基因的最好研究手段。

由于多基因疾病致病因素的复杂性，易感基因的克隆只是揭示疾病发生机制的开端，其致病机制要通过基因之间及基因与环境之间相互作用的网络结构模式来研究。从目前的研究水平来看，多基因疾病患儿的风险预测及产前诊断还相当困难，但随着一些高通量检测技术如基因芯片、蛋白质芯片的应用，易感基因的功能及作用方式将被逐步阐明，可望将多基因疾病的基因诊断用于临床。另外，多基因疾病高风险人群的监测也是一个重要环节，避免使该类人群暴露于危险因素可有效减低发病率。对于一些常见的高发性多基因遗传病，还必须大力提高治疗水平，基因水平的治疗目前还缺乏可靠的理论基础和技术手段，但随着易感基因的功能及作用方式的阐明，以及有针对性的治疗药物的开发将会达到一个前所未有的高度。

由于绝大多数多基因疾病相当复杂，为了更客观地研究这类疾病，许多科学家已经建立或试图建立更科学的多基因疾病研究模型，以综合的观点，兼顾环境和遗传两个方面，研究多基因疾病的决定因素。这里简要介绍数量性状位点分析和生物统计模型拟合。

（一）数量性状位点分析

尽管早在 20 世纪初就已经可以利用遗传标志检测出数量性状位点（quantitative trait loci，QTL），但由于可利用的遗传标志太少，故 20 世纪 80 年代以前，对数量性状的遗传分析只停留在理论上。20 世纪 80 年代起，RFLP、STR 及 SNP 等多态性标志的发现，特别是人类基因组计划的推动，使 QTL 的定位及基因克隆成为可望也可及的现实。通过这种遗传定位和基因克隆，可以将一个复杂的多基因系统分解成一个个单基因，使人们能够像分析质量性状那样分析数量性状，这不仅大大加深了人们对数量性状基础的认识，也将大大增强人们对数量性状的操纵能力。

（二）生物统计模型拟合

另一个分析多基因疾病中遗传与环境复杂关系的方法是生物统计模型拟合（biometric model fitting）。这一技术主要是由一些数量遗传学家于 20 世纪 70 年代基于通径分析（path analysis）和结构等式模型（structural equation modeling）等统计方法建立起来的。生物统计模型拟合在分析家系或双生子的相关与回归具有许多优点。来自不同家系关系的资料可以结合在一个模型内进行遗传、环境以及遗传和环境交互作用的分析，从而为复杂的行为研究带来变革。

三、染色体病的研究

染色体病是染色体的数目或结构异常而造成的具有一系列临床症状的综合征。由于染色体病往往涉及数十个乃至上百个基因的增减或位置变化，故常表现多发的先天性异常或畸形，这就造成了染色体病治疗上的极大困难，因而防止患儿的出生被提到首要位置，这就需要准确的产前诊断技术。对于染色体病的产前诊断而言，最常用的是通过羊水、绒毛和胎儿血检查胎儿染色体有无异常。从理论上讲，整个孕期可以检查胎儿染色体，如胚胎着床前诊断技术对受精卵即可进行染色体检查。但由于安全、技术、实用及经济上的原因，我国目前仍以羊水染色体检查为主。

近年来对一些发病率较高的染色体疾病如 Down 综合征的研究进一步深入，开始具体探讨染色体不分离过程中所涉及的生物分子、生理途径及环境诱因，并借此找出可靠的指标对有关人群出生患儿的风险进行预测和评估。

医学遗传学是近年来发展很快的一门学科，随着人类基因组图谱绘制的完成以及功能基因组计划的全面展开，所有基因都将被准确定位，基因在细胞水平的功能和整体水平的效应也可望逐步得到阐明，这就使得遗传病的病理机制研究更加方便快捷。不过遗传病研究的目的是要降低人群中的发病率，因而最重要的一点就是要做好预防工作，以防为主。遗传病的预防分三

笔记

个阶段，一级预防是孕前预防，二级预防是产前预防，三级预防是新生儿筛查。目前世界各国大多建立了区域性的遗传医学中心或医学中心从事这方面的工作，以减少遗传病患儿的出生给家庭、社会造成的巨大负荷，并从总体上提高整个国家的人口素质。

（左 伋）

笔记

第一部分　医学遗传学基础（疾病发生的遗传学机制）

第一章　人类基因和基因组

基因是细胞内遗传物质的结构和功能单位，它以脱氧核糖核酸（DNA）的化学形式存在于染色体上。在人类，基因通过生殖细胞从亲代向子代传递。1944 年，Avery 等通过肺炎双球菌转化实验等直接证明了 DNA 是生物的遗传物质。1953 年，Watson 和 Crick 在 Franklin 和 Wilkins 等人的工作基础上，应用 X 线晶体衍射数据，提出了著名的 DNA 分子双螺旋结构模型，奠定了基因复杂功能的结构基础。从此，遗传学的研究开始了突飞猛进的发展。

第一节　基因的概念

人类对基因的认识经历了一个由浅入深的历史发展过程。早在 19 世纪 60 年代，奥地利神甫孟德尔（Gregor Mendel，1882~1884）就采用豌豆（*Pisum sativum*）作为实验材料，进行了长达 8 年的杂交试验研究，提出生物的性状是由“遗传因子”决定的，并总结出遗传因子传递的分离定律（law of segregation）和自由组合定律（law of independent assortment）。20 世纪初，丹麦遗传学家 Johannsen 将遗传因子更名为基因（gene），并一直沿用至今。随后美国遗传学家摩尔根（Thomas Hunt Morgan）及其学生 Sturtevent、Bridge、Müller、Dobzhansky 等通过果蝇（*Drosophila melanogaster*）的一系列杂交试验证实，基因在染色体上呈直线排列，并提出了基因传递的连锁交换定律（law of linkage and crossing-over）；1927 年，Müller 等证明用人为因素（如 X 线等）可使基因发生突变；在此之前英国内科医生 Garrod（1908）认为人类的黑尿酸尿是一种遗传病，病因是患者缺乏某种生化反应的酶。于是人们开始将基因与酶联系起来。1936 年，Beadle 等对果蝇朱砂眼型、朱红眼型和野生型（wild type）进行研究，再次证实了基因与酶的关系。1941 年，他们又根据对粗糙链孢霉（*Neurospora crassa*）的研究结果，提出了“一个基因决定一种酶”假说；然而，后来的研究揭示，基因除了决定酶之外，还产生其他蛋白质，于是有人提出了“一个基因一种蛋白质”假说。但人们又发现有的蛋白质可以由几条多肽链组成，因而又修正为“一个基因一条多肽链”；现在认为，基因转录产生 RNA，RNA 再翻译为蛋白质，继而成为生命的表现形式。原始转录物需要加工，移去内含子，使 RNA 结构更趋稳定，并且使成熟的 mRNA 具有透过核膜进入细胞质的能力。因此，内含子（间隔序列）对转录和转录物的加工是有调控作用的。这种调控不仅表现于对转录和加工速率的调节和控制，还表现在对编码的蛋白质结构的控制，即由于剪接加工过程的不同，使一个基因可以产生多种 mRNA，编码多种多肽链，即“一个基因多条多肽链”。

经过 100 余年的研究，基因的概念逐渐清晰。但直到 20 世纪 50 年代，人们对基因的认识还仅仅停留在逻辑概念阶段，关于基因的物质基础和理化本质的认识，仍然模糊。首次揭开

笔记

这一谜底的是 1944 年 Avery 等的工作，他们用实验方法直接证明了 DNA 是生物的遗传物质。1953 年，Watson 和 Crick 提出了著名的 DNA 分子双螺旋结构模型(double helix)。这个模型显示 DNA 具有自我复制功能，揭示了遗传之谜。因此，Watson 和 Crick 工作的重要性无论怎样高估也不过分。至此人们认识到，基因是具有特定“遗传效应”的 DNA 片段，它决定细胞内 RNA 和蛋白质(包括酶分子)等的合成，从而决定生物的遗传性状。

一个基因的结构除了编码特定功能产物的 DNA 序列外，还包括对这个特定产物表达所需的邻接 DNA 序列。在对某些遗传病的家系研究中发现，虽然基因的编码部分结构完整，也未发生改变，但若它的邻接 DNA 序列发生了改变，如常见的邻接序列某些区域单个碱基的替换可使此功能产物不能表达，也可能引发疾病。另外，在基因的核苷酸序列不发生突变的情况下，基因的修饰如 DNA 甲基化、组蛋白的乙酰化等也可能导致基因的活性发生改变，使基因决定的表型出现变化，且可传递少数世代。这就是表观遗传学(epigenetics)所涉及的主要内容。

Epigenetic changes

The newly emerging field of epigenetics is providing us with a basis for understanding how heritable changes other than those in DNA sequence can influence phenotypic variation. Heritable effects on gene expression that are not caused by a change in the DNA sequence are called epigenetic changes. Unlike genomic mutations, epigenetic modifications are reversible, opening the possibility for the development of drugs for treatment of conditions linked to dysfunction of epigenetic processes. There are three major epigenetic mechanisms: ① reversible modification of DNA by the addition or removal of methyl groups; ② modification of histones by the addition or removal of chemical groups; and ③ regulation of gene expression by small, noncoding RNA molecules.

第二节 基因的化学本质

在整个生物界中，绝大部分生物(包括人类)基因的化学本质是 DNA。但在某些仅含有 RNA 和蛋白质的病毒中，其 RNA 是遗传物质。例如，烟草花叶病毒不含 DNA，仅含有一条单链的 RNA。实验证实，这条单链 RNA 能感染宿主细胞，并繁殖后代。

一、DNA 分子的组成

组成 DNA 分子的基本单位是脱氧核苷酸。每个脱氧核苷酸由磷酸、脱氧核糖和含氮碱基组成。碱基有 4 种：腺嘌呤(adenine, A)、鸟嘌呤(guanine, G)、胞嘧啶(cytosine, C)和胸腺嘧啶(thymine, T)。因碱基的不同，可以构成 4 种不同的脱氧核苷酸：脱氧腺嘌呤核苷酸(dAMP, A)、脱氧鸟嘌呤核苷酸(dGMP, G)、脱氧胞嘧啶核苷酸(dCMP, C)和脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dTMP, T)。这 4 种脱氧核苷酸按一定顺序排列起来构成脱氧多核苷酸长链(DNA 单链)，两个相邻的脱氧核苷酸之间通过磷酸二酯键相连接。每条脱氧核苷酸单链都有 3′ 端和 5′ 端。生物的遗传性状是以脱氧核苷酸的排列序列来储存遗传信息的。因此，脱氧核苷酸的排列是 DNA 遗传的核心。

二、DNA 分子结构

笔记

DNA 分子的双螺旋结构模型要点如下：① DNA 由两条碱基互补的、反向平行排列的脱氧

多核苷酸单链所组成，一条是5′→3′方向，另一条是3′→5′方向，碱基互补的方式是A与T或T与A，C与G或G与C相对应；A与T间由2个氢键相连，C与G间由3个氢键相连；②在自然情况下，绝大多数DNA分子的两条互补链围绕一"主轴"向右盘旋形成双螺旋结构；③4种碱基（A、T、G、C）的排列顺序在不同的DNA分子中各不相同，蕴含着各种生物性状的遗传信息；④双螺旋的表面形成两条凹槽，一面宽而深，称之大沟（major groove）；另一面狭而浅，称之小沟（minor groove）。这两条沟，对于有特定功能的蛋白质（酶）识别并调节DNA双螺旋结构上的遗传信息是非常重要的；⑤由于DNA链通常很长，所包含的碱基数目很多，故碱基排列顺序的组合方式是无限的，可以形成多种不同的DNA分子。例如，某一DNA分子有100个碱基对，因碱基排列组合的不同，就可以形成至少4^{100}种DNA分子。事实上，由于DNA相对分子质量巨大，其碱基对的排列方式可以说是多种多样，因而DNA分子也是种类繁多。在如此众多结构复杂的DNA分子内蕴藏着生物界无穷无尽的遗传信息，决定了形形色色、千姿百态的生命自然界。

第三节　人类基因和基因组的结构特点

人类基因组（human genome）是人体所有遗传信息的总和。人类基因组包括两个相对独立而相互关联的基因组：核基因组（nuclear genome）与线粒体基因组（mitochondrial genome）。如果不特别注明，人类基因组通常是指核基因组（表1-1）。

表1-1　人类基因组

	核基因组	线粒体基因组
大小（完成全测序的时间）	3.28×10^9bp（2004年）	16 568bp（1981年）
DNA分子的类型	23个（在女性中）或24个（在男性中）线性DNA分子	1个环形DNA分子
每个细胞所含的DNA分子	不同倍性的细胞各异。如二倍体细胞为46个	通常为几千个拷贝
相关蛋白	不同类型的组蛋白和非组蛋白	没有蛋白
蛋白质编码基因数目	21 000个左右	13个
RNA基因数目	不确定，>8000个	24个
基因密度	不确定，~1/120kb	1/0.45kb
重复DNA	超过核基因组的50%	很少
转录	通常基因是独自转录的	重链和轻链同时产生多个基因转录物
内含子	大多数基因含有内含子	没有内含子
蛋白质编码序列的百分比	~1.1%	~66%
密码子	61个氨基酸密码子+3个终止密码子	60个氨基酸密码子+4个终止密码子
重组	减数分裂时每对同源染色体至少发生1次重组	没有重组现象
遗传方式	X染色体和常染色体呈孟德尔式遗传；Y染色体呈父系遗传	主要呈母系遗传

一、基因的结构

（一）基因的分类

随着人类基因组计划研究的深入和结构基因组学的基本完成，已知人类基因组约有20 000~22 000个基因。这些与蛋白质合成有关的基因序列只占整个基因组序列的1.1%左右。

笔记

另外，4% 为基因调控序列和 RNA 基因序列；20% 为内含子、基因非翻译区序列以及假基因；75% 为基因外（extragenic）序列，其中 55% 为重复 DNA 序列。近年来发现人类基因组存在 8000 多种非编码 RNA 基因，表明了人类基因组实际上具有很高的复杂性。

人类基因组中的功能序列可分为 4 大类，即单一基因、基因家族、假基因和串联重复基因（序列）。

1. 单一基因 在人的基因中，25%~50% 的蛋白质基因在单倍体基因组中只有一份，称为单一基因（solitary gene）或单一序列（unique sequence）。

2. 基因家族 从已克隆的许多基因中发现它们都不完全是单拷贝，有的是重复的多拷贝，这一部分基因属于两个或更多个相似基因的家族，称为基因家族（gene family），类同的蛋白质则组成蛋白质家族（protein family），其蛋白质成员有数个到数十个，个别的可达数百。例如，β 珠蛋白基因家族包括 5 个功能基因：β、δ、$^{A}\gamma$、$^{G}\gamma$ 和 ε，它们分别在生活史的不同阶段表达，具有不尽相同的功能。细胞骨架蛋白、肌动蛋白、微管蛋白、中间丝等也形成不同的蛋白质家族，对同一个体的不同细胞类型呈现差异性表达，以合理搭配，发挥其生理作用。

3. 假基因 在人的 β 珠蛋白基因家族中至少有两个区的序列 $\psi\beta_1$ 和 $\psi\beta_2$ 与有功能的 β 珠蛋白基因相似，但是它没有相应的蛋白质产生，为假基因（pseudogene）。假基因是一种畸变基因，即核苷酸序列与有功能的正常基因有很大的同源性，但由于突变、缺失或插入以致不能表达，因而没有功能。

4. 串联重复基因 45S rRNA、5S rRNA、各种 tRNA 基因以及蛋白质家族中的组蛋白基因是呈串联重复排列的，这类基因称为串联重复序列（tandem repetitive sequence）。它们不同于成倍基因，编码了同一种或近乎同一种的 RNA 或蛋白质，rRNA、tRNA 基因的每个拷贝完全或几乎完全相同，但在基因间的间隔 DNA（linker DNA）相差很大。组蛋白基因家族较复杂，但每种组蛋白基因的拷贝数完全相同。

（二）割裂基因

真核生物的结构基因是割裂基因（split gene）（图 1-1），由编码序列（外显子，exon）和非编码序列（内含子，intron）组成，两者相间排列。不同基因所含内含子的数目和大小各不相同，例如，导致 Duchenne 肌营养不良症（Duchenne muscular dystrophy，DMD）的基因 *DMD* 全长 2400kb，是目前已知人类最大的基因，大约由 79 个外显子和相应的内含子组成，cDNA 全长为 11 000bp，编码相对分子质量为 427 000 的蛋白，称为 dystrophin（含 3685 个氨基酸残基），从 *DMD* 转录形成一条完整的 mRNA 分子需要 16 小时。

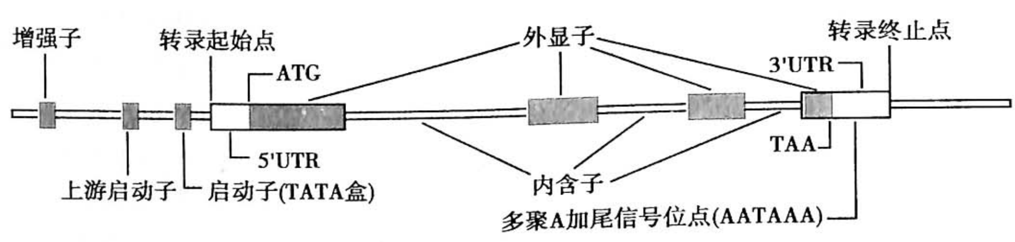


图 1-1 割裂基因的结构

割裂基因中的内含子和外显子的关系不完全是固定不变的，有时会出现这样的情况，即在同一条 DNA 分子上的某一段 DNA 序列，在作为编码某一条多肽链的基因时是外显子，但它作为编码另一条多肽链的基因时是内含子，这是由于 mRNA 剪接加工的方式不同所致。结果使同一个基因（确切地说是同一段 DNA 序列）产生两条或以上的 mRNA 链。这是真核生物基因的表达中，由于一个基因的内含子成为另一个基因的外显子，产生基因的差异表达，构成割裂基因结构上的一个重要特点。每个割裂基因中第一个外显子的上游和最末一个外显子的下游，都有

笔记

一段不被转录的非编码区，称为侧翼序列（flanking sequence）。包括启动子、增强子以及终止子等对 DNA 转录起调控作用的 DNA 序列。

割裂基因结构中外显子 - 内含子的接头区是高度保守的一致序列，称为外显子 - 内含子接头。这是割裂基因结构上的又一个重要特点。每一个内含子的两端具有广泛的同源性和互补性，5′端起始的两个碱基是 GT，3′端最后的两个碱基是 AG，通常把这种接头形式叫做 GT-AG 法则（GT-AG rule）。这两个序列是高度保守的，在各种真核生物基因的内含子中均相同。

二、基因组的组成

人类基因组按 DNA 序列分类既有单拷贝序列，也有重复频率不等的多拷贝序列。

（一）单拷贝序列

又称非重复序列。在基因组中仅有单一拷贝或少数拷贝。单拷贝序列（single copy）的长度在 800~1000bp 之间，其中有些是编码细胞中各种蛋白质和酶的结构基因。单拷贝或低拷贝 DNA 序列可占到人类基因组的 45%。

（二）重复多拷贝序列

重复序列（repetitive DNA）占人类基因组的 55%，而在果蝇中仅占 3%，在秀丽线虫（*Caenorhabditis elegans*）中占 7%。有的重复序列较短，有的较长，分散地穿插于整个基因组。这些重复 DNA 是通过变性、复性实验研究被发现的，重复 DNA 的复性速度较非重复 DNA 快。

1. 串联重复 串联重复序列以 5bp、10bp、20bp 或 200bp 为一个重复单位，它们串联重复很多次，约占整个基因组的 10%，大多数重复次数多（高度重复），长度可达几百 kb，即为串联重复 DNA 或卫星 DNA（satellite DNA）。通过原位分子杂交检测，已知串联重复 DNA 大多数位于染色体的着丝粒或染色体短臂和端粒区，进一步研究证明是位于染色体的异染色质区。

由 15bp~100bp 组成的重复单位（常富含 GC），重复 20~50 次形成的 0.1~20kb 的短 DNA，叫做小卫星 DNA（minisatellite DNA），又叫做可变数目串联重复（variable number of tandem repeat，VNTR），比上述的卫星 DNA（几百 kb）短。而在基因组的间隔序列和内含子等非编码区内，广泛存在着与小卫星 DNA 相似的一类小重复单位（长度 < 100bp），重复序列为 1~6bp，称为微卫星 DNA（microsatellite DNA）或短串联重复（short tandem repeat，STR），如（A）n/（T）n、（CA）n/（TG）n、（CT）n、（AG）n 等。由于这些微卫星 DNA 区域在人类基因组中出现的数目和频率不同，表现为多态性（polymorphism），为人类遗传分析提供了大量的多态遗传标志，其多态信息量大于 RFLPs，可用于基因定位、群体进化以及基因诊断等研究。在脆性 X 染色体综合征、脊髓小脑共济失调等疾病中都发现微卫星 DNA 如（CAG）n、（CTG）n 等的不稳定性，往往发生三核苷酸重复扩增突变。

2. 散在重复 DNA 序列和其他可动 DNA 因子 散在重复（interspersed repeats）DNA 是以分散方式分布于整个基因组内的重复序列。这些间隔的 DNA 长度可短至 100~400bp（< 500bp），称为短散在重复元件（short interspersed nuclear elements，SINES）；也可长达 6000~7000bp，称为长散在重复元件（long interspersed nuclear elements，LINES）。LINES 属于转座子（transposon），而 SINES 为反转座子（retrotransposon）。转座子和反转座子都是转座因子，即可移动位置的遗传因子。散在重复 DNA 占整个基因组的 45%。

Alu 重复（Alu repeats）是 SINES 典型的例子，是人类基因组含量最丰富的散在重复序列，平均每 3kb 发生一次以上的重复，占基因组总 DNA 含量的 11%，长达 300bp，在一个基因组中重复 30 万 ~50 万次。在 *Alu* 重复序列内含有一个限制性内切酶 Alu I 的特异性识别位点 AGCT，可被 Alu I 酶解为一个 170bp 和 130bp 的两个片段，故称为 *Alu* 重复。研究表明，神经母细胞纤维瘤的发生是由于 *NF1* 抑癌基因突变所致。曾发现一例患者的 1 对 *NF1* 等位基因之一有一新的 *Alu* 重复序列，使这一 *NF1* 基因失活，当另一个 *NF1* 基因发生突变后，遂造成神经母细胞纤维

笔记

瘤。某些隐性遗传病也是由于 *Alu* 重复序列插入到外显子中，致使蛋白质编码区的结构改变，出现临床症状。

人类的 LINES 包括 3 类基因家族：*LINE-1*、*LINE-2* 和 *LINE-3*，约占基因组总 DNA 含量的 20%。它们主要位于常染色质区，特别是位于中期染色体富含 A-T 碱基的深染带（G- 显带阳性）。其中，*LINE-1*（或称 L1）家族最为常见，是持续活跃的转座因子，也是最重要的人类转座因子，约占基因组总 DNA 含量的 17%。*LINE-1* 全长约 6.1kb，编码 2 种蛋白：可读框（ORF）1 编码一个 RNA 结合蛋白 p40，具有核酸分子伴侣活性；可读框（ORF）2 编码一个同时具有内切核酸酶与反转录酶活性的蛋白。*LINE-1* 负责基因组中大多数的反转录，可使非自主的 SINES 和某些 mRNA 拷贝反转座，产生假基因和反基因（retrogene）。在整个 6100bp 的 *LINE-1* 全长序列中，80~100bp 的序列便有转座能力，可随着插入一个重要的保守序列而破坏基因的功能，从而导致疾病（如某些血友病患者）。

第四节　基因的生物学特性

DNA 分子中碱基对的排列顺序蕴藏着遗传信息，决定了基因的基本功能和特性。基因复制与表达构成了基因的主要功能。

The Gene for ···

The phrase current in genetics that most plainly do violence to understanding begin "the gene for": the gene for breast cancer, the gene for hypercholesterolaemia, the gene for schizophrenia, the gene for homosexuality, and so on. We know of course that there are no single genes for such things. We need to revive and put into public use the term 'allele'. Thus, "the gene for breast cancer" is rather the allele, the gene defect - one of several - that increased odds that a woman will get breast cancer. "the gene for" does, of course, have a real meaning: the enzyme or control element that the unmutated gene, the wild-type allele, specifies. But often, as yet, we do not know what the normal gene is for.

一、遗传信息的储存单位

在 DNA 的脱氧核苷酸长链上每 3 个相邻的碱基序列构成一个三联体（triplet），每个三联体密码能编码某种氨基酸，故三联体是遗传信息的具体表现形式，又称三联体密码（triplet code）、遗传密码（genetic code）或密码子（codon）。

（一）遗传密码

4 种碱基以三联体形式组合成 4^3，即 64 种遗传密码。其中，61 个密码子分别为 20 种氨基酸编码，其余 3 个不编码氨基酸，为蛋白质合成的终止信号，即终止密码子（stop codon）。至 1967 年正式完成了遗传密码表（遗传密码词典）的编制工作，不过 DNA 编码蛋白质是通过编码 RNA 序列来实现的，故遗传密码中的 4 种碱基是构成 mRNA 的碱基，即 A、G、C、U（尿嘧啶）（表 1-2）。

（二）遗传密码的特性

1. 遗传密码的通用性　遗传密码在病毒、原核生物、真核生物乃至人类的整个生物界中都是通用的，但并非绝对，存在一些例外。如线粒体 DNA 有 3 个遗传密码与通用密码不同：CUA 编码苏氨酸，AUA 编码甲硫氨酸，UGA 编码色氨酸。

笔记

表 1-2　遗传密码表

第一碱基	第二碱基								第三碱基
5'	U		C		A		G		3'
U	UUU	苯丙氨酸 (Phe, F)	UCU	丝氨酸 (Ser, S)	UAU	酪氨酸 (Tyr, Y)	UGU	半胱氨酸 (Cys, C)	U
	UUC	苯丙氨酸	UCC	丝氨酸	UAC	酪氨酸	UGC	半胱氨酸	C
	UUA	亮氨酸 (Leu, L)			UAA	终止(X)	UGA	终止(X)	A
	UUG	亮氨酸	UCG	丝氨酸	UAG	终止(X)	UGG	色氨酸 (Trp, W)	G
C	CUU	亮氨酸	CCU	脯氨酸 (Pro, P)	CAU	组氨酸 (His, H)	CGU	精氨酸 (Arg, R)	U
	CUC	亮氨酸	CCC	脯氨酸	CAC	组氨酸	CGC	精氨酸	C
	CUA	亮氨酸	CCA	脯氨酸	CAA	谷氨酰胺 (Gln, Q)	CGA	精氨酸	A
	CUG	亮氨酸	CCG	脯氨酸	CAG	谷氨酰胺	CGG	精氨酸	G
A	AUU	异亮氨酸 (Ile, I)	ACU	苏氨酸 (Thr, T)	AAU	天冬酰胺 (Asn, N)	AGU	丝氨酸	U
	AUC	异亮氨酸	ACC	苏氨酸	AAC	天冬酰胺	AGC	丝氨酸	C
	AUA	异亮氨酸	ACA	苏氨酸	AAA	赖氨酸 (Lys, K)	AGA	精氨酸	A
	AUG	甲硫氨酸+起始 (Met, M)	ACG	苏氨酸	AAG	赖氨酸	AGG	精氨酸	G
G	GUU	缬氨酸 (Val, V)	GCU	丙氨酸 (Ala, A)	GAU	天冬氨酸 (Asp, D)	GGU	甘氨酸 (Gly, G)	U
	GUC	缬氨酸	GCC	丙氨酸	GAC	天冬酰胺	GGC	甘氨酸	C
	GUA	缬氨酸	GCA	丙氨酸	GAA	谷氨酸 (Glu, E)	GGA	甘氨酸	A
	GUG	缬氨酸	GCG	丙氨酸	GAG	谷氨酸	GGG	甘氨酸	G

2. 遗传密码的简并性　在 61 种编码氨基酸的密码中，除甲硫氨酸和色氨酸分别仅有一种密码子外，其余氨基酸都各被 2~6 个密码子编码。几个遗传密码编码一种氨基酸的现象称为遗传密码的简并性(degeneracy)。

3. 起始密码和终止密码　在 64 个密码子中，AUG 显得很特殊，若它位于 mRNA 的 5′端的起始处，则是蛋白质合成的起始信号，称为起始密码子(initiation codon)，同时它还编码甲酰甲硫氨酸和甲硫氨酸；若它不是位于 mRNA 的起始端，则只具有编码甲硫氨酸的作用。UAA、UAG 和 UGA 不编码任何氨基酸，而是作为肽链合成的终止信号，故为终止密码子。

二、基因的自我复制

基因的一个重要特性是自我复制(self-replication)；基因的自我复制即 DNA 复制。复制发生在细胞分裂周期的 S 期，以 DNA 分子自身为模板来合成新的 DNA 分子，其过程如下。

(一) DNA 双螺旋结构解旋为两条单股的多核苷酸链

亲代 DNA 分子在解旋酶的作用下，从复制起点开始，双链之间的氢键断开，成为两条单股的多核苷酸链。复制的起点是特异的，由特定的碱基序列组成。真核生物具有数个复制起点序列，复制从多个位点开始同时进行。

笔记

(二) DNA 分子的每一股单链都可作为模板进行自我复制

以每股单链为模板，在 DNA 聚合酶的作用下，逐个将单核苷酸串联成一定长度的多聚核苷酸片段，再经 DNA 连接酶的作用聚合成一条完整的 DNA 新链。在新链的复制过程中具有一定的特点。

1. 互补性 在 DNA 复制时，作为模板的 DNA 单链按照碱基互补原则，选择合成 DNA 新链的相应单核苷酸。如此合成的新链(子链)与模板链(亲链)在一级结构(碱基序列)上是不同的，两者之间呈互补关系。由于子链与亲链的碱基互补，就构成了一个完整的双链 DNA 分子，与复制前的双链 DNA 分子保持完全一样的结构。

2. 半保留性 在 DNA 复制时，经解旋酶和解链酶等作用而分开的两条 DNA 单链，都能作为模板复制新链。因而，复制结束后，两条模板链本身就分别成为子代 DNA 分子双链中的一条链，即在每个子代 DNA 分子的双链中，总是保留着一条亲链。DNA 的这种复制方式称为半保留复制(semi-conservative replication)。

3. 反向平行性 DNA 分子的两条双链之间是反向平行的，一条是 5′→3′，另一条必然是 3′→5′。复制时，如模板链是 5′→3′，那么新合成的子链就是 3′→5′；反之，模板链是 3′→5′，子链则是 5′→3′。这样新复制出来的 DNA 分子的子链与亲链也是反向平行的。

4. 不对称性 DNA 复制是不对称的，即以 3′→5′ 亲链作模板时，其子链合成是连续的；而以 5′→3′ 亲链作模板时，子链的合成则是不连续的。以 5′→3′ 亲链作模板时，首先在引发体(primosome)的起始引发下，合成数以千计的 DNA 小片段，称为冈崎片段(Okazaki fragment)，再在 DNA 连接酶的作用下，将冈崎片段连接起来，新生链逐渐加长，直至合成一条完整的新链。

5. 不连续性 真核细胞的 DNA 包含多个复制起点，其 DNA 的复制是以复制单位(replicative unit)进行的。复制单位是介于两个复制起点之间的能独立进行复制的 DNA 区段，包括一个复制起点和一个接受起始信号的序列。

三、基因表达

基因表达(gene expression)是所储存的遗传信息转变为由特定的氨基酸种类和序列构成的多肽链，再由多肽链构成蛋白质或酶分子，从而决定生物各种性状(表型)的过程。

基因表达包括两个步骤：①以 DNA 为模板转录合成 mRNA；②将遗传信息翻译成多肽链中相应的氨基酸种类和序列。

(一) 转录

转录(transcription)是在 RNA 聚合酶催化下，以 DNA 的 3′→5′ 单链(模板链 template strand，或称反义链 antisense strand)为模板，按照碱基互补配对原则(但 RNA 以 U 和 DNA 的 A 配对，其余配对形式与 DNA 复制时一致)，以三磷酸核苷酸(NTP)为原料合成 RNA 的过程。转录的最终产物是 mRNA、tRNA 和 rRNA 等。合成不同的 RNA 所需的 RNA 聚合酶不同，RNA 聚合酶Ⅰ合成 rRNA；RNA 聚合酶Ⅱ合成 mRNA 的前体，RNA 聚合酶Ⅲ合成 snRNA 及 tRNA 等小分子 RNA。

1. 转录过程 一般将 mRNA 的合成分为起始、延伸和终止 3 个连续的步骤：①在起始阶段，RNA 聚合酶Ⅱ与启动子结合，即可启动 RNA 的转录合成。已发现的启动子包括 TATA 框(TATA box)、CAAT 框(CAAT box)、GC 框(GC box)以及增强子(enhancer)等，它们构成了结构基因的侧翼序列，是人类基因组的一些特殊序列，称为调控序列，对基因的有效表达是必不可缺少的；②延伸过程是 RNA 聚合酶Ⅱ由全酶构型变为主酶构型，并沿着模板链的 3′→5′ 方向移动，精确地按照碱基互补原则，以 NTP 为底物，在 3′ 端逐个添加核苷酸，使 mRNA 不断延伸；③终止是 RNA 聚合酶Ⅱ在 DNA 模板上移动到达终止信号时，RNA 合成的停止。

2. 转录产物的加工和修饰 由 RNA 聚合酶Ⅱ催化所形成的初始转录产物，仅仅是 mRNA 的前体，必须经过加工和修饰，才能形成有功能的 mRNA(图 1-2)。包括：①“加帽”(capping)：

笔记

即在初级转录物的 5′ 端加上“7- 甲基鸟嘌呤核苷酸”帽子（m^7GpppN）；②“加尾”（tailing）：大多数真核生物的初级转录物均需在 3′ 端加上“多聚腺苷酸（poly A）”尾，又称 poly A 化；③剪接（splicing）：在剪接酶的作用下，将内含子非编码序列切除，再将外显子编码序列由连接酶逐段连接起来，形成成熟的 mRNA 分子。每个内含子的 5′ 端起始处有 GT 序列，3′ 端尾部有 AG 序列，这两个序列为高度保守的一致序列，它们是酶切和拼接的信号。同样，tRNA 和 rRNA 的转录最后也要经过相应的加工和修饰过程，才具有功能。

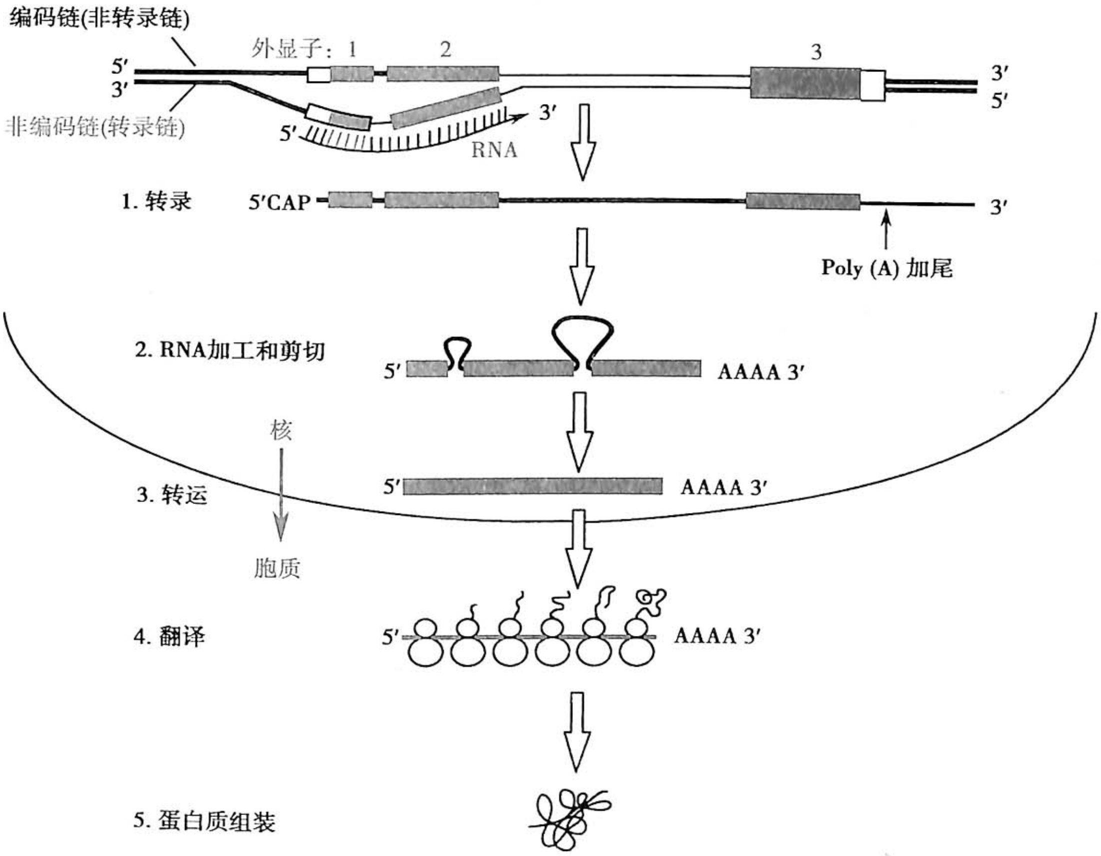


图 1-2　转录及其加工过程

（二）翻译

翻译（translation）是以 mRNA 为模板指导蛋白质合成的过程。蛋白质合成在细胞质内的核糖体上进行。mRNA、tRNA 和核糖体在翻译中起着重要的作用，mRNA 携带遗传信息，作为合成蛋白质的模板；tRNA 转运活化的氨基酸和识别 mRNA 分子上的遗传密码；核糖体是蛋白质合成的场所，把各种特定的氨基酸分子连接成多肽链。蛋白质合成通常分为 3 个阶段：起始、延长和终止。每个阶段都涉及许多不同而重要的生化过程。

要成为有功能的成熟的翻译产物，需要对合成初级翻译产物进行加工。mRNA 只能决定多肽链中的氨基酸顺序，而蛋白质分子的空间结构是由翻译后修饰所决定的。

（三）RNA 编辑及其意义

RNA 编辑（RNA editing）是导致形成的 mRNA 分子在编码区的核苷酸序列不同于它的 DNA 模板相应序列的过程。RNA 编辑与真核生物 mRNA 前体的修饰（如戴帽、加尾和剪接等）不同，后者不改变 DNA 的编码序列。RNA 的编辑属遗传信息加工的一类，包括：①尿嘧啶核苷酸的加入或删除；② C→U，A→G 或 G→A 的 RNA 碱基转换；③ C→G，G→C 或 U→A 的碱基颠换。编辑从 mRNA 的 3′→5′ 方向进行。编辑过程首先发生在 mRNA 的 3′ 端，除了 mRNA，tRNA 和 rRNA 也发现有 RNA 编辑的加工方式存在。

笔记

RNA编辑的生物学意义主要表现在:①经过编辑的mRNA具有翻译活性;②使该mRNA能被通读;③在一些转录物5′末端可创造生成起始密码子AUG,以调节翻译活性;④RNA编辑可能与生物进化有关;⑤RNA编辑不偏离中心法则,因为提供编辑的信息源仍然来源于DNA贮藏的遗传信息。

四、基因表达的调控

绝大多数真核生物是多细胞的、复杂的有机体,基因表达控制的特点是能在特定时间和特定细胞中激活特定的基因,从而实现"预订"的有序的分化发育过程。各种优势蛋白质决定各种组织细胞的特殊形态和功能。一种组织细胞中通常只有一种或几种蛋白质发挥优势作用,如上皮细胞为角蛋白、结缔组织为胶原蛋白和弹性蛋白、红细胞为血红蛋白、胰岛细胞为胰岛素等,这些特异表达的基因称为奢侈基因(luxury gene)。相对地,几乎在一切体细胞中均能被表达的基因称为持家基因(housekeeping gene),如与DNA复制、RNA转录和蛋白质合成酶有关的基因及控制糖酵解和三羧酸循环的基因。这表明,细胞表型的分化是由于编码这些蛋白质的基因被选择性地表达,而其他多数基因则处于失活状态或效率相对低的表达状态。真核生物基因表达的调控是通过多阶段水平实现的,即转录前、转录水平、转录后、翻译和翻译后等五个水平。

第五节 人类基因组计划

"人类基因组计划(human genome project, HGP)"是1990年开始启动的全球范围内研究人类基因组的重大科学项目,包括美国、英国和中国等国家的16家研究机构参与了HGP, NCBI、EBI和UCSC三家机构完成了庞大复杂的计算机数据分析。HGP由诺贝尔奖获得者、美国科学家Dulbecco在1985年率先提出,旨在阐明人类(核)基因组DNA 3.2×10^9bp的序列,发现所有人类基因并阐明其在染色体上的位置,破译人类全部遗传信息,使得人类第一次在分子水平上全面地认识自我。1999年,著名分子生物学家Craig Venter领导的私人公司Celera加入了人类基因组测序的竞争,大大刺激了HGP的完成步伐。

HGP的整体目标是阐明人类遗传信息的组成和表达,为人类遗传多样性的研究提供基本数据,揭示1万余种人类单基因异常(有临床意义的约有7000多种)和上百种严重危害人类健康的多基因病(如冠心病、高血压、糖尿病、恶性肿瘤、精神疾病和自身免疫性疾病等)的致病基因或易感基因,建立对各种疾病新的诊治方法,从而推动整个生命科学和医学领域的发展。HGP的基本任务是建立人类基因组的结构图谱,即遗传图、物理图、转录图与序列图,并在"制图-测序"的基础上鉴定人类基因,绘出人类的基因图。

从基因组学的范畴来说,从1990~2004年HGP的重点在于研究人类基因组的结构,属于基因组学的最基础的结构基因组学(structural genomics)研究。HGP是奠定阐明人类所有基因功能的功能基因组学(functional genomics)研究的基础。

一、结构基因组学

结构基因组学主要包括4张图,即遗传图、物理图、转录图与序列图的制作。

(一)遗传图

遗传图(genetic map)又称"连锁图(linkage map)"。它是以具有遗传多态性的遗传标记作为"位标",以遗传学距离为"图距"的基因组图。连锁遗传的基因彼此之间距离较近,独立遗传的基因相距甚远。遗传标记之间是否存在连锁与其相对位置和遗传距离有关。遗传学距离以厘摩(centi-Morgan, cM)表示。两个基因在精卵形成时的染色体交换中分离的几率为1%时,其间距为1cM,相当于10^6bp(1Mb)。随着对HGP研究和认识的深入,作为DNA的遗传标志也经

笔记

历了从粗到细的转变过程，即从第一代标志限制性片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism，RFLP）、第二代标志 STR 到第三代标志 SNP 的发展，两个标志之间的平均距离为 0.7cM，即两个位点之间有 0.7% 的几率进行遗传重组。人类基因组的遗传距离大小为 3600cM。由于所有"遗传多态性"的分子基础都是核苷酸的差异，因而在理论上，SNP 有可能从核苷酸水平把"序列图"、"物理图"与"遗传图"有机地整合、统一起来。

（二）物理图

物理图（physical map）是以一段已知核苷酸序列的 DNA 片段，称为序列标签位点（sequence tagged site，STS）为"位标"，以 bp、kb 和 Mb 作为图距的基因组图。物理图的基本原理是把庞大的无从下手的人类基因组先"敲碎"，再拼接，以便既能随意研究又能清楚地知道研究内容所处的染色体位置。

（三）转录图

转录图（transcription map）将最终成为基因图，就是在人类基因组中鉴别出约占 2% 长度的全部蛋白编码基因的位置、结构与功能。在每一种细胞中，编码蛋白质序列仅有 10% 左右专一表达。如果获得了 mRNA（或 cDNA）序列，也就获得了基因功能的主要部分。cDNA 片段称为表达序列标记（expressed sequence tag，EST）或"表达序列"图，即人类"基因图"的雏形。现阶段，转录图与 EST 仍有多方面的现实意义：①能为估计人类基因的数目提供较为可靠的依据；②提供不同组织（空间）、不同发育阶段（时间）的基因表达的数目、种类及结构，特别是序列的信息；③提供了鉴定基因的探针，以 EST 就可从"全长 cDNA 文库"到全长 cDNA，再进而从不同"基因组文库"中筛选全长的基因；④本身就有直接的临床价值，如作为基因诊断的探针。

（四）序列图

序列图（sequence map）是人类基因组的核苷酸序列图即分子水平的最高层次的、最详尽的物理图。测定的总长度约为 1 米，由约 32 亿核苷酸组成的序列图是人类基因组计划中最为明确、最为艰巨的定量、定质（准确性）、定时的任务（图 1-3）。

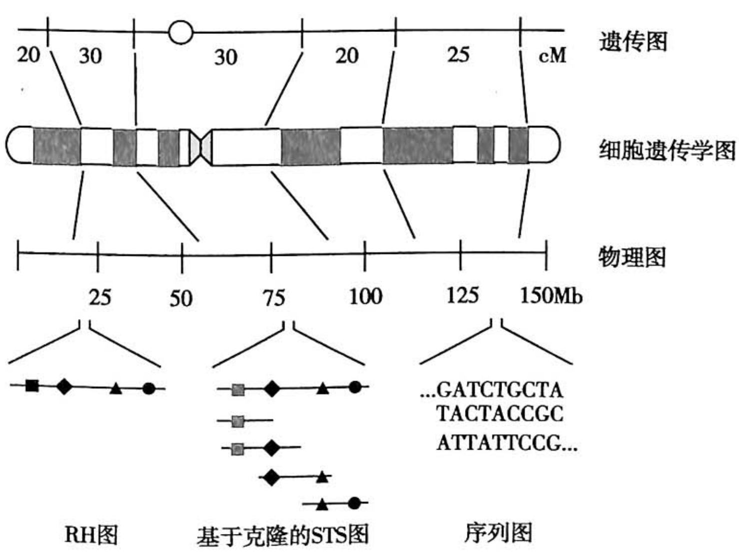


图 1-3　人类染色体的遗传学作图

二、后基因组学

2004 年 10 月 21 日，*Nature* 杂志公布了人类基因组的完成序列[International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature，2004，(7011)：931-945]，标志着 HGP 已完全进入后基因组时代（post-genome era）。

笔记

后基因组学即在基因组的层次上,研究基因的表达、调控与功能。人类基因图的雏形“转录图”是最初步的人类基因组功能图。基因的转录具有组织、发育阶段的特异性,并受所有生理、病理及环境因素的调节。因此,转录图除了提供基因序列的结构信息外,还提供了该基因表达的组织、发育阶段、生理状况的信息。绘制人类基因组的一张三维的“转录图”或称“基因表达图”,反映某一基因在不同发育阶段、不同组织中不同水平的表达,反映某一组织中不同时间,不同基因的不同水平的表达,以及在某一生长、发育阶段在不同组织中不同基因的不同水平的表达。

后基因组计划包括人类基因组多样性计划、比较基因组学、工业基因组学、药物基因组学、疾病基因组学、蛋白质组学、转录组学、代谢组学以及表观基因组学等方面。

人类基因组多样性计划(human genome diversity project, HGDP)是研究各人群的基因组,比较不同人种、民族、族群基因组的差异,探讨人类进化的历史,研究不同人群对疾病的易感性和抗性上的差异,为预防医学提供基础。

比较基因组学(comparative genomics)是在基因组的层次上,比较不同基因组之间的异同。HGP 的启动意味着比较基因组的问世。致病基因的鉴定,肿瘤“表达图”的构建,及不同组织、不同时间的“基因图”的构建,都已属于比较基因组的范畴。而“模式动物”的基因组研究,更是比较基因组学的重要内容。基因组学在人类基因组研究中的成功,使它很快进入了所有其他生物基因组的研究。“人类基因组计划”的 4 大模式生物:酵母、线虫、果蝇、小鼠,在人类基因组研究与人类基因鉴定中发挥了重要作用。

工业基因组学(industrial genomics)将是 21 世纪的支柱工业之一,是研究基因组学的工业应用的学科。随着人类及其他生物基因组学研究的进展,它的前景已展现在人们的面前。作为动物反应器来生产人类生物制品的转基因猪、牛、鸡都已问世。能够提供人体器官的转基因动物已在实验室进行尝试。在基因组层次上改良原有的遗传结构来培育新的动、植物品种也已取得可喜的进展。可以预料,在 21 世纪,新的食品、药品将越来越多地打上基因组学的印记。

药物基因组学(pharmacogenomics)研究药物对人体作用的遗传分布,以满足临床需要。遗传多样性对个体差异,临床症状的长短、费用和临床治疗的疗效等有决定因素,全基因组扫描可以用来寻找这些遗传多态性。得到影响药物作用的多态性后,可以优化药物设计和发现新化合物等。应用大规模系统研究基因组以加速发现对药物反应的标记,标记包括作用到药物目标、药物代谢或疾病通路上。

例如,20 世纪 70 年代便发现降压药异喹呱羟化酶(debrisoquine)和催产药司巴丁(sparteine)在不同的个体中存在着很大的反应差别。研究后发现,它们都是由细胞色素 P450 类药物代谢酶 CYP2D6 的氧化代谢失活造成的。大部分个体对这 2 种药物代谢正常,称为强代谢者(extensive metabolizer);但有些人代谢较弱,称为弱代谢者(poor metabolizer),故不良反应增加。弱代谢现象呈常染色体隐性遗传。人类 *CYP2D6* 基因定位于 22q13.1,由 *CYP2D8P*、*CYP2D7P* 和 *CYP2D6* 三个基因组成。*CYP2D8P* 和 *CYP2D7P* 都是假基因,不能转录为特异的 mRNA。仅 *CYP2D6* 可产生蛋白质产物。由于弱代谢等位基因可导致无表达产物或表达产物失活,产生弱代谢者,正常 *CYP2D6* 基因则产生强代谢者,从而解释了 *CYP2D6* 的双态分布性现象。正常等位基因纯合子产生正常酶蛋白,表现为强代谢;异常等位基因纯合子产生异常酶蛋白,表现为弱代谢;杂合子因为拥有一份正常等位基因,酶蛋白仍可表达,常为强代谢者;少数人拥有 2 个不同的异常等位基因,常表现为弱代谢。不同活性的 CYP2D6 可以影响个体对超过 50 种药物的反应。

疾病基因组学(morbid genomics)主要任务是分离重要疾病的致病基因与相关基因,以及确定其发病机制。我国许多疾病的发生可能与西方人群存在一定的差别。以肿瘤为例,中国人肝癌、鼻咽癌、食管癌的发生率明显高于西方;又如,中国人 1 型糖尿病发生率明显低于西方。这

笔记

表明，除环境因素之外，遗传因素有重要影响。近年来，心血管病、糖尿病、老年痴呆症、精神分裂症等多基因疾病的发生率在中国不断增高，在大城市已接近西方国家水平。利用这些疾病遗传资源，分离在我国发生率高、危害性大的重要疾病的致病基因或相关易感基因，是今后医学研究的重点之一。

蛋白质组学（proteomics）研究细胞或组织中基因组所表达的全部蛋白质，尤其是不同生命时期，或正常、或疾病或给药前后的全部蛋白质的变化。

转录组学（transcriptomics）研究一个活细胞中基因能转录出来的所有 RNA 的信息以及转录调控规律，据此推断相应未知基因的功能，揭示特定调控基因的作用机制。

代谢组学（metabolomics）研究一个细胞、组织或器官中所有代谢组分的集合，尤其是小分子物质，通过组群指标分析，进行高通量检测和数据处理，以确定生物体整体或组织细胞系统的动态代谢变化，特别是对内源代谢、遗传变异、环境变化乃至各种物质进入代谢系统的特征和影响。

表观基因组学（epigenomics）研究在基因组的水平上不改变基因组序列，而通过表观遗传修饰调控基因或基因组表达的现象。

后基因组研究的进展必将为医学发展提供线索和机遇，从基因表达谱的变化、细胞内信号转导过程异常等角度认识疾病将是医学发展中的重要变化，也将在各个层次和水平上为疾病的诊治提供新的线索。

From HGP to systems biology

Completion of the Human Genome Project in 2003 was a major driver for the current period of biomedical discovery, and the pace continues to accelerate. This project spurred the development of innovations with extraordinary benefits. Initially, clinically useful discoveries derived from the Human Genome Project yielded improvements in "genetic medicine" — that is, the use of knowledge about single genes to improve the diagnosis and treatment of single-gene disorders. However, our increased understanding of the interactions between the entire genome and nongenomic factors that result in health and disease is paving the way for an era of "genomic medicine," in which new diagnostic and therapeutic approaches to common multifactorial conditions are emerging. The gene was traditionally defined as a unit of heredity. Once DNA had been identified as the basis of heredity, and the central dogma of molecular biology (DNA→RNA→protein) had been established, the gene was defined as a segment of DNA encoding a protein. But with the discovery of new classes of RNA, the traditional definition of a gene has required re-examination. The emerging picture of gene regulation depicts interdependent layers and webs of control consisting of interactions of DNA with regulatory proteins and RNA molecules that are akin to the interactions that occur in computer circuitry. This development has led to the rise of sophisticated "systems biology" approaches to understanding regulation.

（张咸宁）

笔记

第二章 基因突变

在一切生物体内细胞的生命活动及个体世代传递过程中，遗传物质通常都能够保持其固有的分子组成结构特点及特定的生物学功能属性，最终表现为相对的遗传稳定性。然而，受一定内外环境因素的作用和影响，遗传物质亦可能发生某些变化，称为突变（mutation）。

广义上的突变，既包括发生在细胞水平上染色体数目组成及结构的异常，也包括发生在分子水平上 DNA 碱基对组成与序列的变化。前者，被称之为染色体畸变（chromosome aberration），将在以后的有关章节中介绍；后者，即为狭义上的基因突变（gene mutation），也是本章所要介绍和讨论的主要内容。

Mutation

Mutations can occur in any cells, both in germline cells and in somatic cells. Only germline mutations, however, can be perpetuated from one generation to the next and are thus the ones responsible for inherited disease. This is not to say, however, that somatic cell mutations are not medically important. Indeed, the vast majority of cell divisions that produce an adult organism of an estimated 10^{13} cells from a single-cell zygote occur in somatic lineages, and thus most mutations occur there. Somatic mutations in a number of genes can give rise to a significant proportion of cancers, as a result of any of the three types of mutation(genome mutation, chromosome mutation and gene mutation). In this sense, cancer is fundamentally a "genetic" disease, and mutations are central to its etiology or progression. Moreover, somatic mutation at the level of the genome, the chromosome, or the gene, which result in somatic mosaicism, is well-documented cause of phenotypic variation.

第一节 基因突变的一般特性

基因突变是生物界普遍存在的遗传事件之一。它不仅发生在生殖细胞，也可发生在体细胞中。发生在生殖细胞中的突变基因，可通过有性生殖途径传递给其后代个体，存在于后代个体的每个细胞里。在漫长的生物自然历史进化过程中，其中一些有利于生物生存的或中立的突变，会随着生物的世代繁衍、交替而得以逐渐稳定与累积。这些突变基因以及由此所引起的遗传性状变化，不仅是同种生物遗传性状多样性的根本渊源，而且也为不同物种的演化提供了丰富的原材料，并通过自然选择的作用而成为促进生物种系系统发育与不同种群产生、形成的原动力；而那些不利于生物生存的或有害的突变基因，则会导致各种遗传性疾病的发生，构成和增加群体的遗传负荷（genetic load）。

发生在体细胞中的基因突变，即体细胞突变（somatic mutation），虽然不会传递给后代个体，但是却能够通过突变细胞的分裂增殖而在所产生的各代子细胞中进行传递，形成突变的细胞克隆（clone），成为具有体细胞遗传学特征的肿瘤病变甚或癌变的细胞组织病理学基础。基因突变，一般具有以下几种主要特性。

笔记

1. 多向性 任何基因座(locus)上的基因,都有可能独立地发生多次不同的突变而形成其新的等位基因,这就是基因突变的多向性。譬如,在不同条件下,位于染色体某一基因座上的基因 A 可突变为其等位基因 a_1;也可以突变为 a_2 或者 a_3、a_4……a_n 等其他等位基因形式,从而形成所谓的复等位基因(multiple alleles)。遗传学上把群体中存在于同一基因座上,决定同一类相对形状,经由突变而来,且具有 3 种或 3 种以上不同形式的等位基因互称为复等位基因。如大家所熟知的人类 ABO 血型系统,就是由位于 9q34 这一区域同一个基因座上的 I^A、I^B 和 i 三种等位基因形式所构成的一组复等位基因所决定的。

2. 重复性 基因突变的重复性是指:已经发生突变的基因,在一定的条件下,还可能再次独立地发生突变而形成其另外一种新的等位基因形式。亦即,对于任何一个基因位点来说,其突变并非仅囿于某一次或某几次的发生,而是会以一定的频率反复发生。例如:某一基因座上的基因 A 可突变为其等位基因 a;基因 a 有可能独立地发生突变形成其新的等位基因 a_1;同样地,a_1 也可能再次地发生突变而形成其另外的等位基因 a_2;a_2 还可能突变为 a_3……就其最终的群体遗传学效应而言,基因重复突变与基因多向突变的结果相似,也是群体中复等位基因存在的主要成因之一。

3. 随机性 基因突变不仅是生物界普遍存在的一种遗传事件,而且,对于任何一种生物,任何一个个体,任何一个细胞乃至任何一个基因来说,突变的发生也都是随机的。只是不同的物种、不同的个体、不同的细胞或者基因,其各自发生基因突变的频率可能并不完全相同而已。基因的突变频率简称突变率(mutation rate),是指基因的一种等位形式在某一世代突变成其另外等位形式的概率。

4. 稀有性 尽管基因突变是生物界普遍存在的一种遗传事件,但却也是一种非频发的稀有事件。在自然状况下,各种生物的突变率都是很低的。据测算,一般高等生物基因的突变率大约平均为:10^{-8}~10^{-5}/(生殖细胞•位点•代);人类基因的突变率也大约仅仅为:10^{-6}~10^{-4}/(生殖细胞•位点•代)。

5. 可逆性 基因的突变是可逆的。任何一种野生型基因,都能够通过突变而形成其等位的突变型基因;反过来,突变型基因,也可以突变为其相应的野生型基因。前者,被称作正向突变(forward mutation),后者谓之为回复突变(reverse mutation)。一般情况下,正向突变率总是远远高于回复突变率。

6. 有害性 一般而言,生物遗传性状的形成,是在长期的进化过程中与其赖以生存的自然环境相互适应的结果,是自然选择的产物。而对这些性状具有决定性意义的基因一旦发生突变,通常都会对生物的生存带来消极或不利的影响,即有害性。生殖细胞或受精卵中基因的突变是绝大多数人类遗传病发生的根本原因;体细胞突变则常常是肿瘤发生的病理遗传学基础。但是,基因突变的有害性往往只是相对的,有条件的;也并非所有的基因突变都会对生物的生存及其种群繁衍带来不利或者有害的影响。事实上,有些突变,往往只引起非功能性 DNA 序列组成的改变,却并不造成核酸和蛋白质正常功能的损害。

第二节 基因突变的诱发因素

根据基因突变发生的原因,可将之划分为自发突变和诱发突变。所谓自发突变(spontaneous mutation),是指在自然条件下,没有人为干涉,未经任何人工处理而发生的突变。突变的发生,可能归因于环境中的辐射本底及其他可致变物质,或者生物机体代谢活动过程中产生的某些中间代谢产物对遗传物质的影响或损伤。而诱发突变(induced mutation)则是指在人为的干涉下,经过特殊的人工处理所产生的突变。然而,无论是自发突变,还是诱发突变,归根结底,都是一定的内外环境因素作用于遗传物质的结果。凡是能够诱发基因突变的各种内外环境因素,均被

笔记

称之为诱变剂(mutagen)。能够引起基因突变的诱变剂种类是极其复杂、多种多样的。但就其性质和对遗传物质的作用方式而言,无外乎物理因素、化学因素和生物因素等几种主要类型。

一、物理因素

1. 紫外线 紫外线是能够引起基因突变的常见物理诱变剂之一。紫外线照射造成的细胞内遗传物质损伤,主要表现为DNA分子多核苷酸链碱基序列中相邻嘧啶碱的二聚体化。最常见的是胸腺嘧啶二聚体(TT)。如图2-1所示,嘧啶二聚体的形成改变了DNA的局部结构,当DNA复制或RNA转录进行到这一区域时,造成碱基互补配对的错误,进而影响到新合成链中碱基的组成。

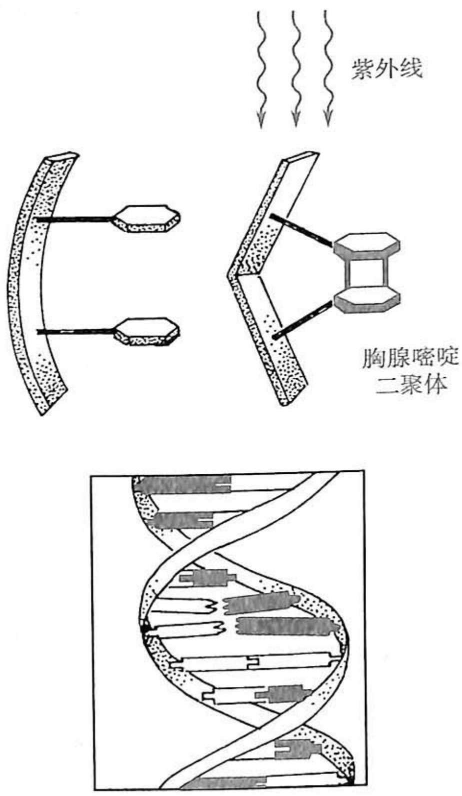


图2-1 紫外线诱发的胸腺嘧啶二聚体的形成

2. 电离和电磁辐射 电离和电磁辐射的诱变作用是:一定强度、剂量的射线(如X-线、γ-射线和快中子等)或电磁波辐射击中遗传物质,其被吸收的能量,引发遗传物质内部的辐射化学反应,导致染色体和DNA分子多核苷酸链的断裂性损伤;断裂的染色体或DNA序列片段发生重排,会进而造成染色体结构的畸变。

应该指出的是,射线的诱变作用不仅与其一次性的照射强度或剂量有关,而且还具有照射强度或剂量的累积效应。也就是说,强度较弱或小剂量的一次性照射也许并不足以造成对遗传物质的损伤;但是如果进行反复的或多次的照射,被累积的强度和剂量作用,最终就会导致突变的发生。

二、化学因素

1. 羟胺类 羟胺(hydroxylamine, HA)是一种还原性化合物。其作用于遗传物质,可引起DNA分子中胞嘧啶(C)发生化学组分的改变,并因此不能与其互补碱基鸟嘌呤(G)正常配对,转而与腺嘌呤(A)配对结合。经两次复制后,原本的C-G碱基对即变换成突变的T-A碱基对(图2-2)。

笔记

2. 亚硝酸类化合物　该类物质可引起碱基的脱氨基作用而造成原有碱基分子结构及化学性质的改变。例如，腺嘌呤 A 被脱氨基后即衍生为次黄嘌呤（H）；H 将不能与胸腺嘧啶（T）正常配对，转而形成了与 C 的互补结合。如此一来，经过 DNA 复制之后，即由原来正常的 T-A 碱基对变成了突变的 C-G 碱基对（图 2-3）。

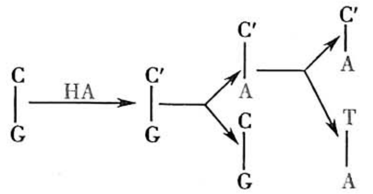


图 2-2　羟胺引起的 DNA 碱基对的改变

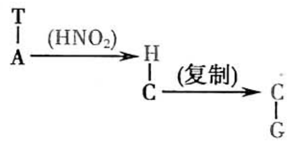


图 2-3　亚硝酸类物质引起的 DNA 碱基对的改变

3. 碱基类似物　一些碱基类似物可以掺入 DNA 分子中而取代某些正常碱基，引起突变的发生。如 5- 溴尿嘧啶（5-BU）的化学结构与 T 极为相似，它既可以和 A 互补，也可以和 G 配对。一旦其取代 T，并形成了与 G 的配对，那么，经过 DNA 的一次复制，就会使原来的 A-T 碱基对变成突变的 G-C 碱基对（图 2-4）。

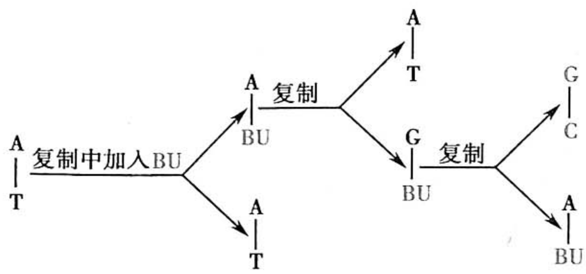


图 2-4　碱基类似物 5-BU 引起的 DNA 碱基对改变

4. 芳香族化合物　吖啶及焦宁类等扁平分子构型的芳香族类化合物，能够嵌入到 DNA 的核苷酸组成序列中，造成碱基的插入或丢失，导致插入或丢失点之后整个编码顺序的改变。

5. 烷化剂类物质　如甲醛、氯乙烯、氮芥等均具有高度的诱变活性。该类物质能够将烷基基团引入多核苷酸链上的任一位置，从而造成被烷基化的核苷酸发生配对错误而导致突变的发生。如烷化鸟嘌呤可与 T 配对，形成 G-C→A-T 的转换（图 2-5）。

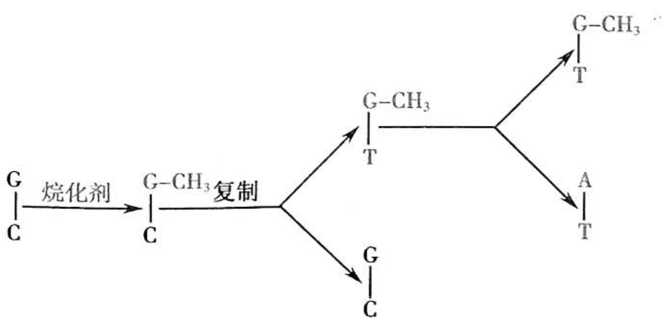


图 2-5　烷化剂引起的 DNA 碱基对改变

三、生物因素

1. 病毒　大量的观察研究表明，流感病毒、麻疹病毒和风疹、疱疹等多种 DNA 病毒，是常见的生物诱变因素。除此之外，一些 RNA 病毒也具有诱发基因突变的作用。对于前一类病毒的诱变作用机制，目前尚不十分清楚；而后者则很可能是通过其 cDNA 对宿主细胞 DNA 序列的

笔记

插入引起突变发生的。

2. 细菌与真菌　细菌和真菌所产生的毒素或代谢产物往往具有强烈的诱变作用。例如，生活于花生、玉米等作物中的黄曲霉菌产生的黄曲霉素，就具有致突变作用，并被认为是肝癌发生的重要诱发因素之一。

第三节　基因突变的形式

如前所述，发生在分子水平上的基因突变，其本质是在各种诱变因素的作用下，使得DNA中的碱基组成种类和排列顺序发生改变，从而引起相应的遗传学效应。一般可将之归纳为静态突变和动态突变两种主要形式。

一、静态突变

所谓静态突变（static mutation）是生物各世代中基因突变的发生，总是以相对稳定的一定频率发生，并且能够使得这些突变随着世代的繁衍、交替而得以传递。依据静态突变发生的不同分子遗传学机制，又可将之划分为点突变与片段突变两种不同形式。

（一）点突变

点突变（point mutation）是DNA多核苷酸链中单个碱基或碱基对的改变。

1. 碱基替换　碱基替换（base substitution）是DNA分子多核苷酸链中原有的某一特定碱基或碱基对被其他碱基或碱基对置换、替代的突变形式。其具体表现为同类碱基或碱基对之间的替换及不同类碱基或碱基对之间的相互替换。同类碱基之间的替换，又被称之为转换（transition），即一种嘌呤碱或相应的嘌呤-嘧啶碱基对被另外一种嘌呤碱或相应的嘌呤-嘧啶碱基对所取代；如果某种嘌呤-嘧啶碱基对被另外一种嘧啶碱或其相应的嘧啶-嘌呤碱基对所置换，则称之为颠换（transvertion）（图2-6）。

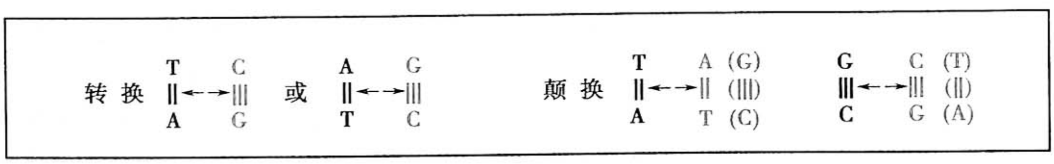


图2-6　转换与颠换

碱基替换只是原有碱基性质的改变，而并不涉及碱基数目的变化与异常。这种突变会因其作用对象的不同而产生不同的遗传学效应。如果被替换的是构成特定三联密码子单位的碱基或碱基对，则会造成：

（1）同义突变：由于存在遗传密码子的兼并现象，因此，替换的发生，尽管改变了原有三联遗传密码子的碱基组成，但是新、旧密码子所编码的氨基酸种类却依然保持不变。亦即新、旧密码子具有完全相同的编码意义（图2-7），此即为同义突变（same sense mutation）。同义突变并不

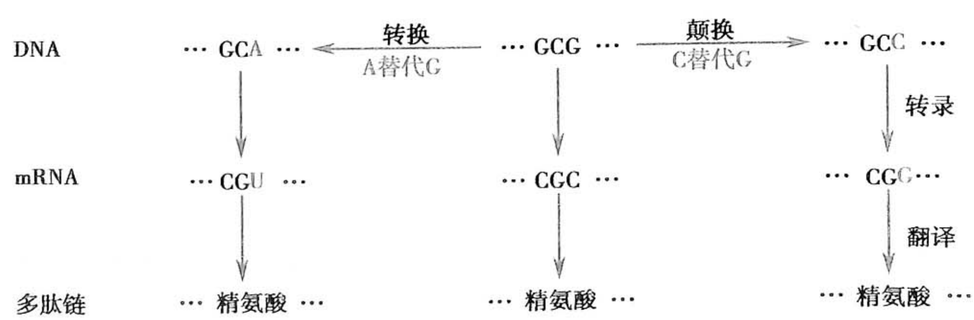


图2-7　同义突变

产生相应的遗传表型突变效应。

（2）无义突变：由于碱基替换而使得编码某一种氨基酸的三联体遗传密码子，变成为不编码任何氨基酸的终止密码 UAA、UAG 或 UGA 的突变形式被称为无义突变（non-sense mutation）。此种突变，会引起翻译时多肽链合成延伸的提前终止（图 2-8A），造成多肽链的组成结构残缺及蛋白质功能的异常或丧失，最终会产生导致遗传表型改变的致病效应。

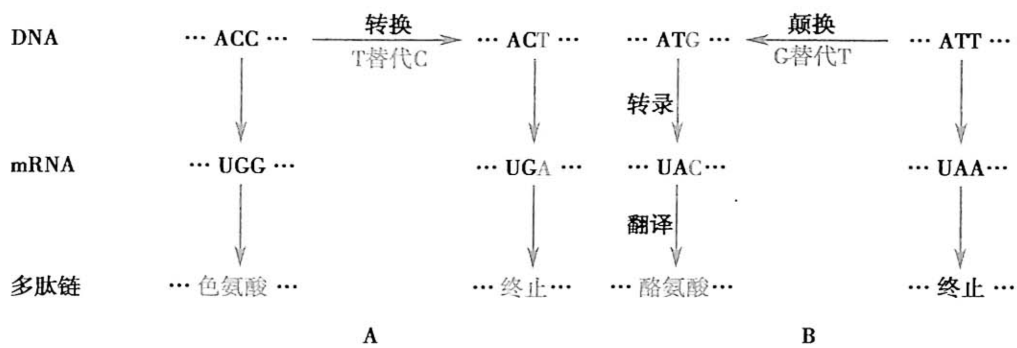


图 2-8　无义突变（A）和终止密码突变（B）

（3）错义突变：是指编码某种氨基酸的密码子经碱基替换后变成了另外一种氨基酸的密码子，从而在翻译时改变了多肽链中氨基酸种类的序列组成（图 2-9）。错义突变（missense mutation）的结果，必然会导致蛋白质多肽链原有功能的异常或丧失。人类的许多分子病和代谢病，就是因此而造成的。

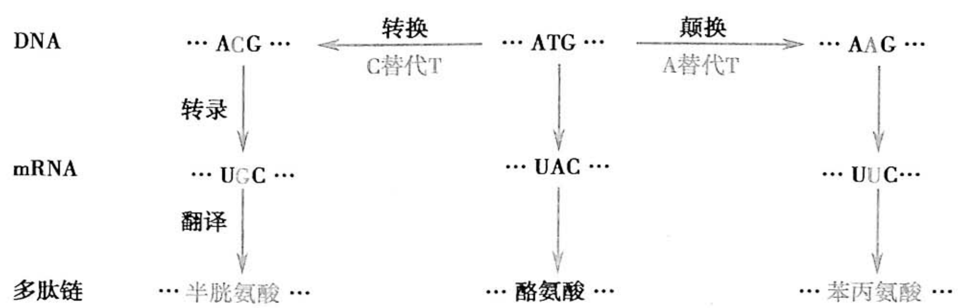


图 2-9　错义突变

（4）终止密码突变：如果因为碱基替换的发生而使得 DNA 分子中某一终止密码变成了具有氨基酸编码功能的遗传密码子，即称为终止密码突变（terminator codon mutation）（图 2-8B）。

与无义突变相反，终止密码突变造成的将会使本应终止延伸的多肽链合成非正常地持续进行。其结果也必然形成功能异常的蛋白质结构分子。

此外，碱基替换如果发生在 DNA 分子的非密码子组成结构区域，引起的将可能是调控序列或内含子与外显子剪接位点的突变。调控序列突变所产生的遗传学效应，通常可直接体现为蛋白质合成速率的降低或异常增高，进而影响细胞正常的代谢节律，以致引起疾病的发生。而内含子与外显子剪接位点突变，则往往会造成 RNA 编辑错误，以致不能形成正确的 mRNA 分子，这也势必会导致功能蛋白的合成障碍。

2. 移码突变　移码突变（frame-shift mutation）是一种由于基因组 DNA 多核苷酸链中碱基对的插入或缺失，以致自插入或缺失点之后部分的、或所有的三联体遗传密码子组合发生改变的基因突变形式。移码突变直接的分子遗传学效应就是导致其所编码的蛋白质多肽链中的氨基酸组成种类和顺序的变化。

碱基对插入或缺失的数目、位点不同，对其后密码子组合改变的影响程度也不尽相同（表 2-1）。

笔记

表 2-1 几种移码突变结果

移码类型	移码突变的几种结果								
正常密码组合		酪	丝	脯	苏	谷	天酰	丙	
	……	UAC-	AGU-	CCU-	ACA-	GAA-	AAC-	GCU	……
插入一个碱基		酪	精	丝	酪	精	赖	精	
	……	UAC-	AG[A]-	UCC-	UAC-	AGA-	AAA-	CGC-	U……
			↑						
插入三个碱基		酪	精　天冬	脯	苏	谷	天酰	丙	
	……	UAU-	AG[A-AA]U-	CCU-	ACA-	GAA-	AAG-	GCU	……
			↑						
缺失一个碱基		酪	缬	亮	谷酰	赖	苏		
	……	UAC-	↓GUC-	CUA-	CAG-	AAA-	ACG-	CU……	
			[A]						
缺失三个碱基		酪	苏　苏	谷	天酰	丙			
	……	UAC-	A↓CU-ACA-	GAA-	AAC-	GCU	……		
			[GUC]						
插入又缺失(一个碱基)		酪	精	丝	终止密码				
	……	UAC-	AG[A]-	UCC-	UA↓A-	GAA-	AAC-	GCU	……
			↑		[C]				

注：表中↑示插入位点，↓示缺失位点，"□"示插入或缺失的碱基

第一种可能的情况是一个或两个碱基对的插入或缺失。这将造成插入或缺失位点之后整个密码子碱基组合及其排列顺序的改变。

第二种情况是3个碱基对的插入或缺失。如果插入或缺失的是3个碱基对，且插入或缺失位点亦恰好在两个相邻的遗传密码子之间，由此所引起的变化是在DNA双链的多核苷酸组成上额外地增加或减少1个三联遗传密码子；如果插入或缺失的3个碱基对是在同1个三联密码子之内，那就只是造成该插入或缺失位点前、后各1个遗传密码的改变，而并不会改变其他密码子的碱基组成和编码顺序。

还有一种情况则是当在某一位点插入或缺失1~2个碱基对之同时，又在该突变位点之后的某一位点相应的缺失或插入了同样数目的碱基对，那么，除引起前、后两个位点之间的密码组合改变外，其后其他的密码子组合仍可保持正常。

移码突变，不仅涉及DNA分子中碱基组成数目的改变，而且还伴随着特定的遗传密码组成性质与排列顺序的改变。因此，所引发的遗传学效应往往是比较严重的。它会导致一条或多条多肽链的合成障碍或功能缺陷，甚至完全丧失，进而危及机体细胞正常的生命活动。

(二)片段突变

片段突变是DNA分子中某些小的序列片段的缺失、重复或重排。

1. 缺失 缺失是由于在DNA复制或损伤的修复过程中，某一片段没有被正常复制或未能得到修复所致。其可能的机制是：带有已合成DNA序列片段的DNA聚合酶从复制(或修复)模板链上滑脱，跨越过一段距离后又重新回到模板链上继续进行复制(或修复)合成。于是，造成了被跨越部位DNA碱基序列片段在新链中的缺如。

2. 重复 在DNA的复制过程中，如果带有已合成新链片段的DNA聚合酶从模板链上滑脱后，又重新返回到已被复制过的模板链碱基序列片段部位再度进行复制合成，其结果就会造成新链中相应片段的重复。

笔记

3. 重排 重排发生的根本分子机制是DNA分子的断裂。即当DNA分子发生两处以上的断裂后，所形成的断裂片段两端颠倒重接，或者不同的断裂片段改变原来的结构顺序重新连接，从而形成了重排的片段突变形式。

二、动态突变

科学家曾一度认为单基因遗传病主要是由遗传物质在分子水平上发生的点突变所引起。而且，这些突变往往会在世代传递中保持相对的稳定状态，即上述的静态突变。直至20世纪80~90年代，随着对人类基因组DNA序列组成及结构特征分析研究的不断深入，才发现某些单基因遗传性状的异常改变或疾病的发生，是由于DNA分子中某些短串联重复序列，尤其是基因编码序列或侧翼序列的三核苷酸重复扩增所引起。因为这种三核苷酸的重复次数可随着世代交替的传递而呈现逐代递增的累加突变效应，故而被称之为动态突变(dynamic mutation)。把由动态突变所引起的疾病，统称为三核苷酸重复扩增病(trinucleotide repeat expansion diseases, TREDs)。

例如，在表现为性连锁隐性遗传特征的脆性X染色体综合征患者中，其X染色体q27.3处存在有不稳定的易断裂脆性部位。利用限制性内切酶*Pst* I进行X染色体切割，可得到包括该脆性部位在内的限制性酶切片段。经序列分析表明，患者的这一限制性酶切片段中存在的(CGG)n重复拷贝数可达60~200个；而在正常人则仅为6~60个。但(CGG)n两边的侧翼序列却与正常人几无差异。

表2-2和表2-3中分别列举了以三核苷酸为单位的重复序列扩增发生在编码区(TRED1型)和非编码区(TRED2型)所致的部分疾病及其相关的遗传学特征。

表2-2 TRED1型疾病的临床及遗传学特征

疾病	遗传方式	染色体定位	重复定位	重复类型	正常范围	异常范围	父母来源	蛋白	突变效应
HD	AD	4p16.3	编码区	CAG	6~35	36~121	父>母	huntingin	囊泡转运，细胞骨架
DRPLA	AD	12p13.31	编码区	CAG	7~25	49~88	父>母	atrophin-1	神经元毒性
SBMA	X连锁	Xq11-q12	编码区	CAG	11~34	40~72	父>母	雄激素受体	运动神经元毒性
SCA1	AD	6p23	编码区	CAG	6~39	41~81	父>母	ataxin-1	降解成分在核内聚集
SCA2	AD	12q24.1	编码区	CAG	15~29	35~59	父=母	ataxin-2	不详
MJD	AD	14q24.3-q31	编码区	CAG	16~36	68~82	父=母	ataxin-3	不详
SCA6	AD	19p13	编码区	CAG	4~17	21~30	父>母	钙通道	不详
SCA7	AD	3p21.1-p12	编码区	CAG	7~35	38~200	父>母	ataxin-7	不详
PMED		19p13.1-p12	编码区	CAC	5	6~7			
OMD		14q11.2-q13	编码区	GCG	6	7~13			
CCD		6p21	编码区	GCG、GCT、GCA	17	27			
syn			编码区	GCG、GCT、GCA	15	22~25			

注：HD：Huntington舞蹈病；DRPLA：齿状核、苍白球、丘脑下体萎缩；SBMA：脊髓肌萎缩；SCA：脊髓小脑共济失调；MJD：Machado-Joseph病；PMED：假软骨发育不全/多发性骨骺发育不良；OMD：眼咽型肌营养不良(oculopharyngeal muscular dystrophy)；CCD：锁骨头颅发育不良(cleidocranial dysplasia)；syn：多指并指(synpolydactytly)

笔记

表 2-3 TRED2 型疾病的临床及遗传学特征

疾病	遗传方式	染色体定位	重复定位	重复类型	正常范围	异常范围	父母来源	蛋白	突变效应
DM	AD	19q13.2-q13.3	3'UTR	CTG	5~37	>2000	父=母	DMPK	DMPK RNA 的蛋白结合异常
FA	AR	9q13-q21.1	内含子	GAA	7~22	200~1200	父=母	frataxin	线粒体蛋白向线粒体的转运异常
FRAXA	X 连锁	Xq27.3	5'UTR	CGG	6~52	200~4000	母源	FMR1（FMRP）	突触蛋白翻译异常
FRAXE	X 连锁	Xq28	5'UTR	GCC	6~35	>200	母>父	不明	不明
SCA8		13q21	3'UTR	CTG	16~37	107~127	母>父		
SCA12		5q31.3-5q32	5'UTR	CAG	7~28	66~78			
PME1	AR		5'UTR	12bp 重复	2~3	30~75	父=母		

注：FRAX：脆性 X 综合征；DM：强直性肌营养不良；FA：Friedreich 共济失调；PME1：进行性肌阵挛性癫痫；UTR：非翻译区；DMPK：强直性肌营养不良蛋白激酶；FMR1：脆性 X 智力低下 1

已经初步阐明：姊妹染色单体的不等交换或重复序列中的断裂修复错位，是导致发生动态突变可能的细胞分子生物学机制。

第四节 DNA 损伤的修复

包括人类在内的高等生物是自然界生命运动最高级的存在和表现形式。这类生物不仅具有极为复杂的自我结构组成和臻于完善的功能活动体系，而且在漫长的自然演化进程中，还建立和形成了应对各种外界环境因素的影响与损害，维持其功能结构体系相对独立、稳定，并使之得以世代延续的自我保护和调节机制。广泛地存在于真核细胞生物体内的遗传物质损伤修复系统，正是这种自我保护功能机制的具体体现形式之一。

一、紫外线照射引起的 DNA 损伤与修复

紫外线照射造成的 DNA 损伤，最常见的就是在 DNA 同一条多核苷酸链上相邻的两个胸腺嘧啶核苷酸之间出现异常的共价连接，形成胸腺嘧啶二聚体(TT)，从而严重影响 DNA 的自我复制和 RNA 转录。对此，不同生物一般可通过以下几种途径予以修复。

(一) 光复活修复

细胞内普遍存在一种特殊的蛋白酶：光复活酶。在可见光的作用下，该酶被激活，并能够特异性地识别、结合嘧啶二聚体，形成酶 -DNA 复合体。利用可见光所提供的能量，嘧啶二聚体在酶的作用下解聚；修复完成，光复合酶亦随之从 DNA 上解离、释放。这一过程即为光复活修复(photoreactivation repair)(图 2-10)。

(二) 切除修复

切除修复(excision repair)亦称暗修复(dark repair)。因为相对于光修复而言，其修复过程中无需光能的作用。

切除修复发生在 DNA 复制之前。因此，该修复过程需要解旋酶、核酸内切酶、DNA 聚合酶和连接酶等的参与。修复中，首先是由核酸内切酶在嘧啶二聚体近旁 3′ 端一侧特定部位，切断该 DNA 单链，然后以其互补的正常链为模板，在 DNA 聚合酶的作用下，合成一段相应的单链碱

基序列片段；再由 DNA 连接酶在切口处将新合成的片段连接起来。最后，由特异性核酸外切酶在嘧啶二聚体 5′ 端一侧特定部位切割，去除掉含有异常嘧啶二聚体的一段单联碱基序列片段；与之同时，DNA 连接酶催化新合成片段在缺口处与被修复链的连接，完成对损伤的 DNA 修复（图 2-11）。

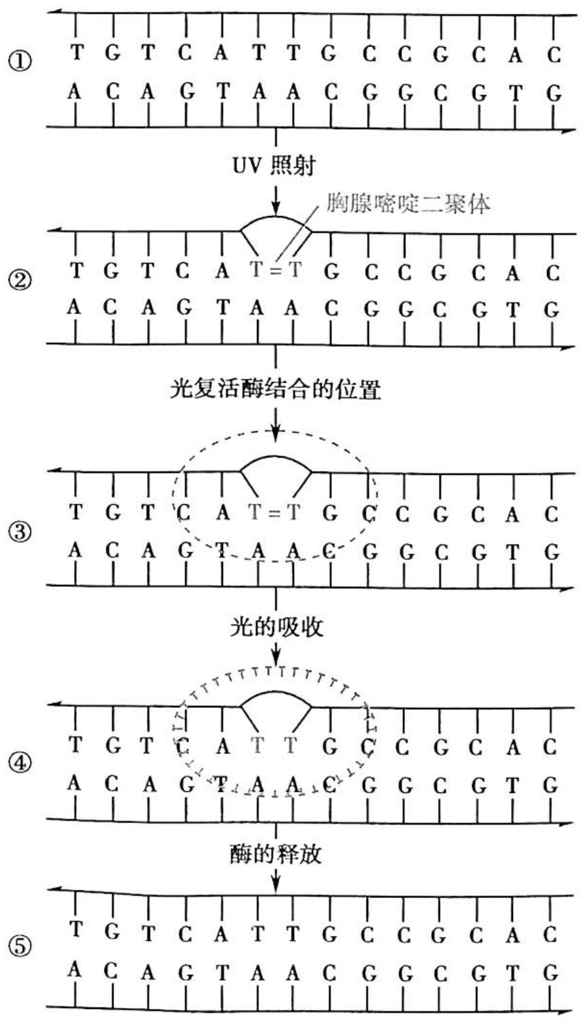


图 2-10　光复合修复过程

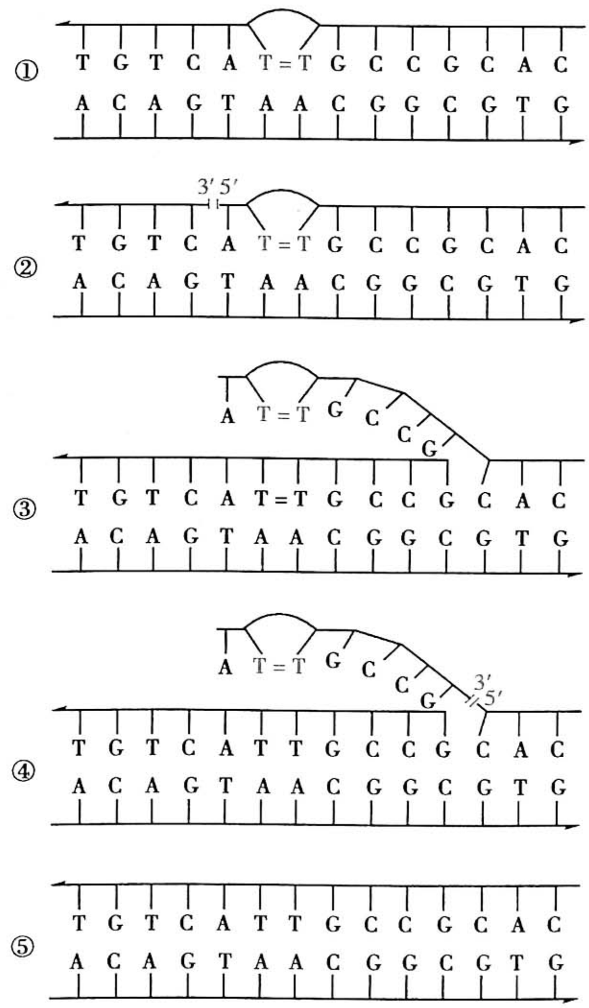


图 2-11　嘧啶二聚体的切除修复过程

（三）重组修复

重组修复（recombination repair）是发生在 DNA 复制过程之中和复制完成之后的一种不完全的修复形式。因为通过这种修复，只是使得新合成的两个 DNA 分子的一个具有完全正常的结构，而原有损伤则依然存在于另一个 DNA 分子中。如图 2-12 所示，重组修复的大致过程和机制是：当 DNA 复制进行到损伤部位时，复制中的 DNA 子链在此留下缺口。复制结束后，带有缺口的子链与另一个 DNA 分子中极性相同的那条完整的母链发生片段的交换、重组，使缺口转移到该母链上；母链上的缺口，再由 DNA 聚合酶催化合成互补片段，然后在 DNA 连接酶的作用下连接起来，从而使复制后 DNA 结构恢复正常。

尽管此种修复并未能使 DNA 损伤得以根本消除，但是经过多次复制之后，逐渐地降低了受损 DNA 在生物体中的比例，从而起到一种"稀释"突变的积极作用。

笔记

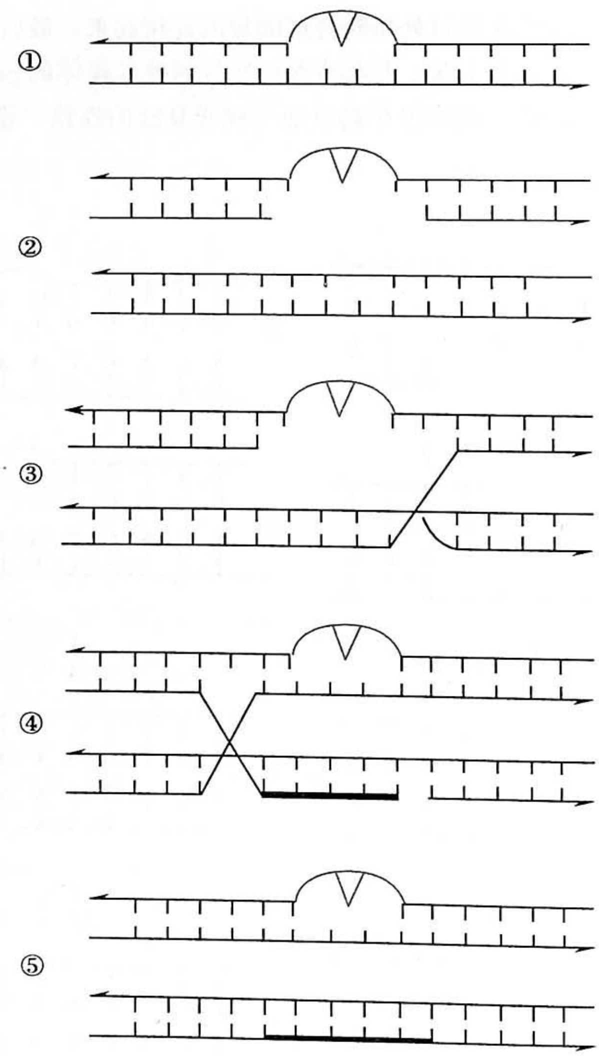


图 2-12 重组修复过程

二、电离辐射引起的DNA损伤与修复

X线等对DNA的损伤作用一般不具有选择性和特异性。除其直接的损伤作用外，还可通过对水的电离所形成的自由基而间接地造成遗传物质的损伤。

电离辐射导致的遗传物质损伤可表现为DNA单链或双链的断裂；片段的缺失、重复或易位等多种不同的形式。在高剂量照射时，甚至可引起碱基的破坏。由于电离辐射作用的复杂性，对于由此而引起的DNA损伤的修复机制尚不十分清楚。以下仅简要介绍此类损伤后的修复现象。

(一) 超快修复

见于断裂损伤后的一种修复现象。在适宜条件下，大约2分钟之内，修复即可完成。其可能的机制是：在DNA连接酶的作用下，使被打断的DNA单链得以重新连接的过程。

(二) 快修复

较之前一种修复，速度相对缓慢一些。一般在X射线照射后数分钟之内，能够使经超快修复后所遗留的断裂单链之90%被修复。快速修复可能需要DNA聚合酶I的参与。因为，缺乏此酶的*E.coli*变异菌株，在经X射线照射后，其单链断裂的修复效率较低。

(三) 慢修复

这是一种由重组修复系统对快修复未能予以修复的断裂单链加以修复的过程。其所用时间相对较长。一般情况下，细菌完成慢修复的时间大约在40~60分钟左右。

笔记

普遍存在于各种生物体内的遗传物质损伤修复系统，在一定程度上保证了遗传物质相对的稳定性，也维系了细胞最基本的生命活动，但其作用却是有限的。某些时候，修复的缺陷或错误的修复，还可能会对多生物有机体造成其他形式的危害。

三、修复缺陷引起的疾病

尽管修复系统能够使得遗传物质的损伤得到修复，但是修复系统本身也是受遗传控制的。如果修复系统发生缺陷，修复就不能正常进行。因此，由于遗传物质损伤引起的基因突变，仍然会以各种形式存在并传递下去；如果修复系统因某种原因而进行了错误的修复，也可能对生物有机体带来其他的危害。表 2-4 所列举的是因 DNA 损伤修复缺陷所导致的部分疾病。这类疾病患者易罹患各种肿瘤，相关内容将在“第十六章肿瘤”中予以讨论。

表 2-4　DNA 损伤修复缺陷所导致的部分疾病

疾病	临床特征	修复缺陷的类型
着色性干皮病	皮肤肿瘤、光过敏、白内障、神经异常	切除修复缺陷，解旋酶、核酸内切酶基因突变
Cockayne 综合征	体型矮小、骨骼异常、视萎缩、耳聋、光过敏、智力低下	参与修复的 DNA 转录缺陷
Fancino 贫血	贫血、白血病易感、心脏畸形、染色体不稳定	已发现有 8 个基因的突变与该病有关
Bloom 综合征	身材矮小，慢性感染，免疫缺陷，光敏感性	ReqQ 解旋酶家族基因突变
Werner 综合征	显示衰老的特征，也称为早老症	ReqQ 解旋酶家族基因突变
共济失调性毛细血管扩张症	小脑共济失调、眼和面部皮肤的毛细血管扩张、染色体不稳定，易患肿瘤、免疫缺陷	正常产物使 DNA 损伤的细胞周期终止
遗传性非多发息肉性直肠癌	近端肠肿瘤，易患多种癌症	5 种 DNA 损伤修复基因的突变

（宋土生）

笔记

第三章　基因突变的细胞分子生物学效应

细胞是生物体结构和功能的基本单位，基因是细胞内遗传信息的物质基础，蛋白质则是基因功能的主要执行者和体现者。换言之，细胞的一切生命活动，通过遗传信息流，最终体现为蛋白质的各种结构特征和功能状态。因此，在以遗传因素为主导因素或主要病因的疾病中，基因突变的直接细胞分子生物学效应，就是改变了由其所编码的多肽链中氨基酸的组成和顺序，导致蛋白质的结构和功能的异常。而细胞生理活动的异常及机体遗传性状的改变，则是蛋白质结构和功能异常的结果。

Physiological, Genetic, and Developmental Homeostasis

A logic of disease must be based on relationships between physiological, genetic, and developmental homeostasis and on prevalent cultures. Susceptibility, made up of accumulating effects of genes and experiences, becomes a disease whose form depends on the specificity of the genes and experiences as well as on the individuality of ontogeny. These elements, which can be seen to comprehend Waddington's three time frames—the present, the lifetime, and the biological past, in an arrangement that allows the physician to analyze each case according to the individual array of constituents, which is to say, to the individuality of the case, which itself should help in the choice of treatment. Is it not also plausible that so individual an analysis of a patient's disease must lead the doctor to observe the specificity of the patient as a person?

第一节　基因突变导致蛋白质功能异常

基因突变对蛋白质结构和功能产生的影响主要表现在以下 4 个方面：①直接影响相关功能蛋白质的生物合成；②导致蛋白质产生异常的功能效应；③导致组织细胞蛋白质表达类型的改变；④涉及蛋白质的分子细胞生物学效应与相应临床表型之间的关系。通过认识这些分子机制，将有助于从事医学遗传学研究与实践的相关人员较为深入地理解基因突变导致遗传病发生的细胞分子生物学效应。

一、基因突变导致异常蛋白的生成

基因突变是蛋白质发生改变的根本原因；而突变蛋白（mutant protein）的形成则是基因突变的结果和表现形式。基因突变一般通过以下两种机制影响正常蛋白质的合成，导致细胞功能损害并引发疾病：①突变影响、干扰了 RNA 的正常转录以及转录后的修饰、剪辑；或直接改变了由其编码的氨基酸的顺序或构成，从而使其丧失正常功能，即所谓的原发性损害（primary abnormalities）；②突变并不直接影响或改变某一条多肽链的正常氨基酸组成，而是通过干扰该多肽链的翻译合成过程；或翻译后的修饰、加工；甚至通过对蛋白质各种辅助因子的影响，间接地导致某一蛋白质功能的异常。相对于原发性损害机制，后者被称之为继发性损害（secondary abnormalities）（表 3-1）。

笔记

表 3-1　突变与疾病的关系

突变涉及的步骤	原发性损害	病例	继发性损害	病例
核苷酸序列	转录、RNA 剪切	地中海贫血、遗传性胎儿血红蛋白持续症	转录的调节	急性间隙性卟啉症
mRNA	翻译	地中海贫血	翻译的调节	急性间隙性卟啉症
多肽	多肽链折叠	LDL 受体突变 2 型	翻译后修饰	Ehlers-Danlos 综合征
三维空间构象	亚单位聚合、亚细胞定位	胶原形成缺陷	亚单位聚合和亚细胞定位的调节	Zellweger 综合征、包涵体细胞病
生物学功能	蛋白质降解	Tay-Sachs 病	蛋白质降解的调节	未知

(一) 基因突变影响功能蛋白质的正常生物合成

1. 通过原发性损害机制影响蛋白质的合成　原发性损害机制对蛋白质合成的影响通常有 2 种表现形式：一是基因突变导致某些蛋白质合成的异常减少。如 β- 地中海贫血症（OMIM：613985）的部分原因是由于突变减少了正常 β- 珠蛋白的合成所致。二是基因突变导致某些蛋白质合成的异常增加。如遗传性胎儿血红蛋白持续症（hereditary persistence of fetal hemoglobin，HPFH）（OMIM：142470）则是因为突变导致患儿在出生后持续表达了不该表达的胎儿血红蛋白所致。

2. 通过继发性损害机制影响蛋白质的合成　继发性损害的主要表现形式是突变改变了 mRNA 和蛋白质的合成速率。通常情况下，决定某种蛋白质合成速度和效率的并非编码该蛋白质的基因本身，而是对该基因的表达具有调节作用的顺式作用元件（cis-acting element）和反式作用因子（trans-acting factor）或其他相关因素。如果这些调节因子或因素发生改变，同样能影响这些蛋白质的正常功能。急性间隙性卟啉症（acute intermittent porphyria，AIP）（OMIM：176000）是一种常染色体显性遗传病，致病基因定位于 11q23.3。90% 的杂合子个体表型可正常，仅 10% 的杂合子表现出间隙性发作的临床症状。

正常情况下 δ- 氨基 γ- 酮戊酸（δ-amino levulinic acid，ALA）合成酶催化甘氨酸与琥珀酰 CoA 生成 ALA，再转化为胆色素原（porphobilinogen，PBG）；后者可在 PBG 脱氨酶作用下逐级合成血红素（heme）（图 3-1）。AIP 患者由于缺乏 PBG 脱氨酶，使细胞内的 ALA 及胆色素原不能正常转化为血红素，导致其血红素含量下降；而血红素下降可反馈性地调节 ALA 合成酶表达增强；ALA 合成酶增加的结果，又促使 ALA 和胆色素原的大量合成和严重积聚，最终导致疾病的发生。值得注意的是，该病可被某些食物或药物诱发。即当服用这些药物后，可使肝脏中以血红素为辅基的氧化反应也参与了药物的代谢，导致血红素的消耗增加及含量减少，随后反馈性地增加 ALA 的合成。因此，患者往往会表现为服药后症状的出现或症状加重的间隙性发作。

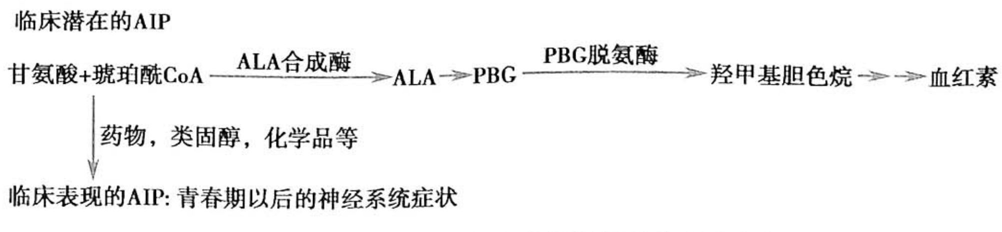


图 3-1　血红素的合成与急性间隙性卟啉症的发生

由此可见，AIP 虽然是由于 ALA 合成酶合成增加直接所致，但其根本原因却是 PBG 脱氨酶缺陷间接作用的结果。

笔记

(二)基因突变引起功能蛋白正常结构的改变

1. 基因突变对蛋白质结构的原发性损害 蛋白质多肽链中特定的氨基酸组成及在此基础上形成的三维立体构象,是其行使正常生理功能的前提条件,也是反映蛋白质功能状态的基本特征。如果基因突变使其结构发生了改变,就可能导致蛋白质正常功能的异常或损害。最常见的形式是:构成球蛋白分子非极性疏水区内的1个或1个以上的非极性或疏水性氨基酸被极性或亲水性氨基酸所取代;或者在该区域有极性或亲水性氨基酸的插入,使得原本结构较为紧密的疏水区形成间隙,导致相应蛋白质稳定性的下降和功能改变。这不仅涉及蛋白质一级结构肽链中氨基酸组成的异常,而且也涉及蛋白质次级结构的变化。研究表明,20%以上的血红蛋白病属于这一类突变。此类突变往往发生于直接为蛋白质编码的结构基因上。

2. 基因突变对蛋白质结构的继发性损害 绝大多数蛋白质在翻译合成的过程中或翻译合成后,还须经过一定形式的加工、修饰才能满足其功能的需要。而很多疾病的发生却是因为蛋白质的修饰、加工过程缺陷,继发性地改变和损害了蛋白质的正常结构所致。如Ehlers-Danlos综合征Ⅱ型(OMIM:130010)是由于赖氨酸羟化酶的继发性结构缺陷,使得正常胶原分子上的赖氨酸不能被羟化而造成胶原分子间的连接障碍,无法满足细胞组织间胶原网络结构形成的需要,最终引起结缔组织的结构改变和功能紊乱所致。

(三)基因突变影响蛋白质的正常亚细胞定位

细胞内各类蛋白质合成后,只有经过准确的修饰加工,正确的折叠,形成特定的空间构象或结构形式,并被定向转运到特定的空间位置,才能发挥、行使其正常的生理功能。只要其中的任何一个环节发生障碍,都可能导致蛋白质功能的异常。

1. 影响蛋白质细胞内转运的原发性缺陷 蛋白质的细胞内定位,是由其多肽链的氨基酸组成序列所决定的。如一些由细胞核基因编码的线粒体蛋白,在其多肽链氨基端,均含有一段可被线粒体膜受体识别的特殊氨基酸序列,称为导肽或导向序列(leader sequence或targeting sequence),这是线粒体蛋白转运所必需的。如果导肽序列的编码基因发生突变,就会导致相应的核编码线粒体蛋白的导入障碍,从而影响到线粒体的正常功能。

甲基丙二酸尿症(methylmalonic aciduria)(OMIM:251000)是一种常染色体隐性遗传病。该病是由于机体内甲基丙二酰辅酶A羧基变位酶(methylmalonyl CoA mutase)缺乏,使得甲基丙酰CoA不能转变为琥珀酰CoA,造成甲基丙二酸(methylmalonic acid, MMA)在线粒体内的堆积所致。然而,究其原因则是因为MMA-CoA变位酶氨基端导肽序列的氨基酸残基组成出现错误使该酶不能进入线粒体所致(图3-2)。

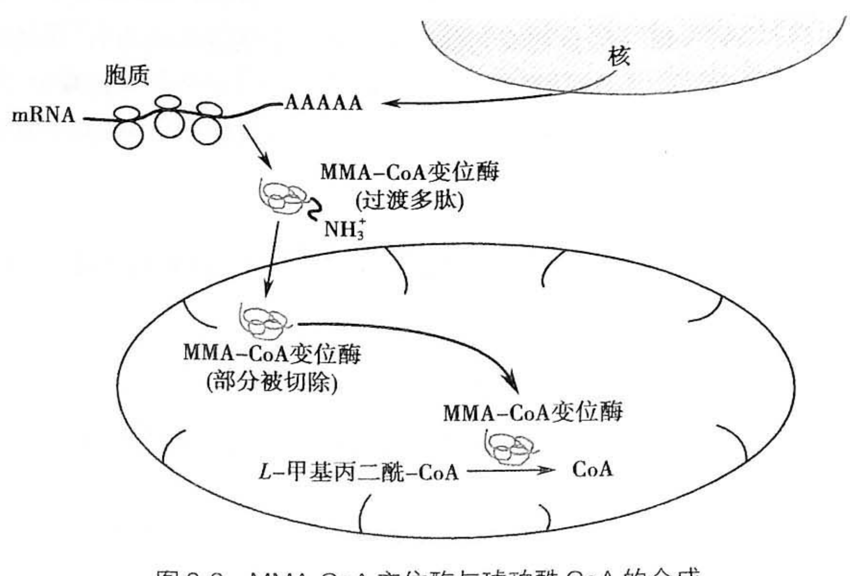


图3-2 MMA-CoA变位酶与琥珀酰CoA的合成

笔记

2. 影响蛋白质细胞内转运的继发性缺陷　与上述核编码线粒体蛋白的定位机制不同，另一类型的蛋白质定位是由蛋白质翻译、合成后的修饰所决定。如溶酶体内的酸性水解酶就是通过这一机制实现其胞内转运定位的。正常情况下，酸性水解酶在合成后首先经过糖基化作用，形成带有甘露糖的糖蛋白；该糖蛋白再经磷酸化而形成6-磷酸-甘露糖（mannose 6-phosphate，M-6-P）；M-6-P残基进而与内质网膜上的M-6-P受体结合，并以出芽的形式形成胞内囊泡；胞内囊泡与溶酶体融合后释放酸性水解酶进入溶酶体。由此可见，酸性水解酶的糖基化及磷酸化是其实现正常转运定位的关键步骤。但是，在某些病理情况下，由于催化甘露糖磷酸化的酶缺陷，结果使得酸性水解酶不能正常进入溶酶体，而经由非正常途径释放积聚于细胞中。

溶酶体酸性水解酶涉及多种物质的分解代谢。其异常分泌必然地会导致严重的细胞生物学损伤效应。此类患者可有骨骼发育异常、生长迟缓和智力低下等多种临床表现。体外培养的患者细胞中会看到异常的溶酶体或包涵体（inclusion body），故称之为包涵体细胞（inclusion-cell，I-cells）。包涵体细胞病又简称为I-细胞病。

（四）突变影响功能性辅基或辅助因子与蛋白质结合或解离

许多蛋白质生物学功能的获得，必须依赖于同某些非蛋白辅基（prosthetic group）或辅助因子（cofactor）的结合或解离。例如，珠蛋白只有在和血红素结合后，才能形成具有气体携带功能的血红蛋白。因此，凡是影响到多肽链与辅基或辅助因子结合/解离的突变；或使辅基与辅助因子的形成、转运过程发生缺陷的突变，都可能成为遗传病发生的分子病理学机制。

1. 影响辅助因子与蛋白质结合或解离的原发性突变　常染色体隐性遗传病同型胱氨酸尿症（homocystinuria）（OMIM：220100）是由胱硫醚合成酶（cystathionine synthase）缺陷引起的一种氨基酸代谢病。该症患者临床上表现为多器官损害。其分子病理学机制是由于基因缺陷导致胱硫醚合成酶与其辅助因子磷酸吡哆醛（pyridoxal phosphate）的结合障碍（图3-3）。大剂量的吡哆醛（维生素 B_6）对该病具有一定的治疗作用。

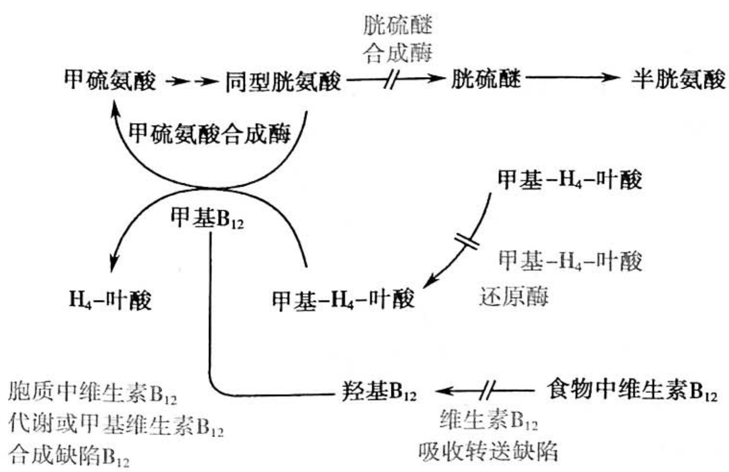


图3-3　胱硫醚合成酶缺陷与同型胱氨酸尿症

2. 影响辅助因子与蛋白质结合或解离的继发性突变　某些情况下，那些可催化蛋白质分子辅基或辅助因子合成、转运的酶缺陷；或者催化蛋白质与其辅基及辅助因子结合或解离的酶缺陷，也会影响到蛋白质功能活性的获得，从而表现为一种继发性的功能损害。

（五）突变影响蛋白质分子与其功能性亚基及其他因子之间的结构组成

1. 影响蛋白质各组成亚单位之间相互组装的原发性突变　对于那些由2个以上亚单位组成的蛋白质而言，其分子构象的改变，往往会影响到亚单位之间的相互聚合，使之不能形成正常的功能结构复合体。例如，*proα*1（Ⅰ）和*proα*2（Ⅰ）基因的突变，会使它们聚合形成Ⅰ型胶原的组装受阻，造成骨发育不良，引发多种临床病理表现。

笔记

2. 导致组装后复合蛋白功能结构异常的继发性突变 某些多肽链(亚单位)的遗传缺陷,或许并不直接影响蛋白质的聚合与组装,但是在组装后却会造成复合蛋白整体结构和功能的异常而致病,从而表现为继发性的突变损伤效应。较为典型的例证如 Zellweger 综合征(OMIM:214100)。与 Zellweger 综合征相关的易感基因位于 1p36.32、1q23.2、2p16.1、6q24.2、7q21.2、12p13.31 和 22q11.21 上。

二、基因突变导致蛋白质功能异常

基因突变导致蛋白质功能异常的表现形式主要有以下几种:即功能失去、功能获得、显性负效应、产生新特性以及异时或异位基因表达(图 3-4)。

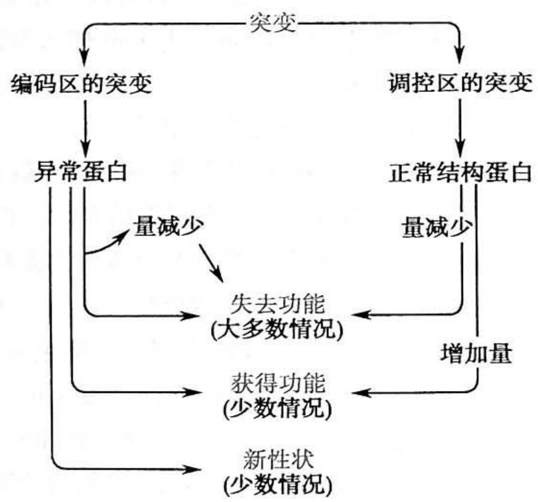


图 3-4 基因突变导致蛋白质功能异常的表现形式

(一)功能失去突变

功能失去(loss of function)是最常见的基因突变或基因缺失改变蛋白质功能的表现形式。基因突变可发生在基因的编码区,也可发生在基因的调节区。位于编码区的无义突变、移码突变等大多都会导致蛋白质正常功能的丧失,而部分错义突变等可使基因所编码的蛋白质保留部分功能。临床上大部分先天性代谢病均出现基因功能的丢失。基因调节区的动态突变亦可导致基因产物的减少或缺失。如脆性 X 智力障碍综合征(fragile X mental retardation syndrome)(OMIM:300624)是由于 *FMR1* 基因非编码区的 CGG 重复扩增所致,当重复次数超过 200 次以上时就可通过甲基化作用降低该基因的表达而致病。基因缺失包括杂合缺失和纯合缺失 2 种,前者导致基因编码的蛋白质减少一半,后者导致基因编码的蛋白质完全缺失。如为 α 珠蛋白基因缺失纯合子可导致 Hb Bart's 胎儿水肿综合征。

(二)功能获得突变

功能获得(gain of function)是最少见的基因突变改变蛋白质功能的表现形式。对于一个特定的基因功能而言,并非越强越好。如果破坏了机体的平衡,获得功能也会造成细胞正常生理功能的紊乱,并最终导致疾病的发生。最典型的例子是 21 三体综合征,多余的 21 号染色体可导致患者出现智力低下及多种先天畸形。获得功能的另一种形式是因基因拷贝数增加而使基因的功能增强,如外周髓磷脂蛋白 22(peripheral myelin protein,*PMP22*)基因因增加了一个拷贝从而导致腓骨肌萎缩症Ⅰ型(Charcot-Marie-Tooth disease type 1A,CMT1A)(OMIM:118220)的发生,这是一种最常见的常染色体显性遗传病之一。获得功能的第三种形式是突变蛋白的某些活性比正常蛋白更强。如 von Willebrand 病Ⅰ型(OMIM:193400)的致病基因 von Willebrand 因子(*VWF*)存在多种突变形式,其中大多数突变不引起表型改变,但约有 1/120 的个体会出现损伤

笔记

后出血不止的临床表型。究其原因是因为此类患者体内 VWF 活性异常增高，促使 VWF 与血小板的结合能力相应地增强。当机体损伤出血时，血小板会因与 VWF 的强力结合而难以解离出来，以致不能接触、依附于血管内皮而发挥其止血功能。

（三）获得新特性突变

有的基因突变会使突变蛋白获得新特性（gain of novel property），并赋予突变蛋白致病性。例如镰状细胞贫血症（sickle cell anemia）（OMIM：603903），因 β 珠蛋白基因的错义突变使 β 珠蛋白肽链第 6 位的谷氨酸被缬氨酸替代而形成一种结构异常的血红蛋白。由于溶解度的下降，使血红蛋白在释放氧后极易形成凝聚体，并使红细胞由圆盘状变为镰刀状，同时降低了红细胞的可塑性。当镰状细胞通过微小毛细血管时很容易受伤破裂，导致溶血性贫血的发生。在这个例子中，HbS 的带氧能力虽未受影响，但获得了自动凝聚的新特性并致病。

（四）显性负效应

在一对等位基因中，如果其中一个基因突变，另一个基因正常，即使突变基因的功能完全丧失，理论上仍应保留一半的功能，类似于显性遗传病的杂合子。但在某种情况下，突变蛋白不仅自身没有生理功能，还会影响另一个正常蛋白质发挥其生理功能，这种蛋白质相互作用中的干涉现象称为显性负效应（dominant negative effect）。显性负效应通常通过蛋白质亚单位形成多聚体的形式实现的。如原胶原蛋白基因突变导致成骨不全（osteogenesis imperfecta，OI）（OMIM：166200）就是因为Ⅰ型胶原蛋白的显性负效应所致。已知Ⅰ型胶原蛋白由 2 个 COL1A1 亚单位和 1 个 COL1A2 构成的三螺旋体，螺旋区主要由 G-X-Y 三个氨基酸重复构成，其中 G（甘氨酸）为最小的氨基酸，且位于螺旋轴的位置。如果突变导致甘氨酸被其他大的氨基酸替代，就可能影响整个胶原蛋白的结构进而改变胶原纤维的三螺旋结构并致病。

（五）异时或异位基因表达

有的基因突变影响基因调节区的序列导致该基因在不适当的时间或不适当的细胞中表达，即所谓异时基因表达（heterochronic gene expression）或异位基因表达（ectopic gene expression）。如非 β 珠蛋白基因簇中 γ 链在胎儿期高表达，而在出生后迅速下降；而 β 链在胎儿期低表达，而在出生后迅速上升。非 β 珠蛋白基因簇调节区的基因突变则可使 γ 链在出生后持续高表达，导致遗传性胎儿血红蛋白持续症的发生。

三、突变导致组织细胞蛋白表达类型的改变

蛋白质通常可被划分为两类，即持家蛋白（housekeeping protein）和奢侈蛋白（luxury protein）。持家蛋白存在于几乎所有的组织细胞类型中，为细胞正常结构和最基本的生命活动的维系所必需。如核酸聚合酶蛋白、核糖体蛋白、细胞骨架蛋白等。而奢侈蛋白则仅仅表达、存在于某些特定的组织细胞类型，是特异组织细胞类型分化及特殊生理功能的标志。如 B 淋巴细胞中免疫球蛋白。基因突变往往导致正常组织细胞蛋白表达类型的改变，继而引起细胞功能的异常，甚至发生病理改变。

（一）奢侈蛋白突变

具有组织特异性的奢侈蛋白的突变，不仅可引起其原发细胞组织内部的结构及生理功能异常，而且也能累及其他细胞组织的正常结构或生理功能。更有甚者，奢侈蛋白的突变还可在不影响其原发组织细胞一般结构或生理功能的情况下造成对其他细胞组织的损害。如苯丙酮尿症，患者原发的表型为肝、肾中苯丙氨酸羟化酶的缺陷，造成的后果则是患者的智力低下等异常。

（二）持家蛋白突变

持家蛋白对于维持细胞正常的结构和生命活动是不可或缺的。其一旦发生普遍性的突变，势必会对机体产生极其严重的危害，甚至会产生致死性的效应。但常见的持家蛋白突变，往往

笔记

只引发局限的临床效应。例如，精氨酸琥珀酸合成酶与精氨酸琥珀酸裂解酶为一类持家蛋白，主要参与精氨酸的合成代谢。但由于它们在肝组织中的高水平表达，催化尿素循环代谢，故又表现出一定的组织特异性。这类持家酶蛋白缺陷的直接生理生化效应，往往是导致尿素循环代谢障碍，而不是影响精氨酸的合成代谢过程。

四、突变蛋白的分子细胞病理学效应与相应临床表型之间的关系

（一）同一基因的不同突变产生不同的临床表型

同一基因的不同突变形式往往会导致不同的临床表现，这种现象称为等位基因异质性。如 *MPZ* 基因编码在髓鞘中最为丰富的 P0 蛋白，该基因不同位置的突变均会影响髓鞘的形成而导致神经病变，但疾病类型及临床症状却有明显差别。其中症状较重的为先天髓鞘发育不良性神经病（congenital hypomyelinating neuropathy，CHN）（OMIM：159440），症状相对较轻的为腓骨肌萎缩症 1B 型（Charcot-Marie-Tooth disease 1B，CMT1B）（OMIM：118200）。产生这种现象的原因常常与一种无义介导的 mRNA 降解（nonsense-mediated mRNA decay，NMD）机制有关。已知 NMD 是广泛存在于真核生物细胞中的一种 mRNA 质量监控机制。该机制通过识别和降解含有提前终止密码子（premature translational-termination codon，PTC）的转录产物进而防止有潜在毒性的截短蛋白的产生（图 3-5）。一般来说，只有当 PTC 与其下游临近外显子 - 外显子连接点复合物（exon-exon junction complex，EJC）距离大于或等于 50~55 个核苷酸时才会触发 NMD 机制。若 PTC 与其下游的 EJC 距离小于 50~55 个核苷酸时则会逃脱 NMD 机制。上述 CHN、DSN 症状较重的原因就是因为无义突变使 *MPZ* 基因 3′ 端 PTC 逃脱了 NMD 作用，从而产生有害的截短蛋白所致；CMT1B 症状较轻的原因则是由于引发了 NMD 作用，从而导致 P0 蛋白功能缺失所致。

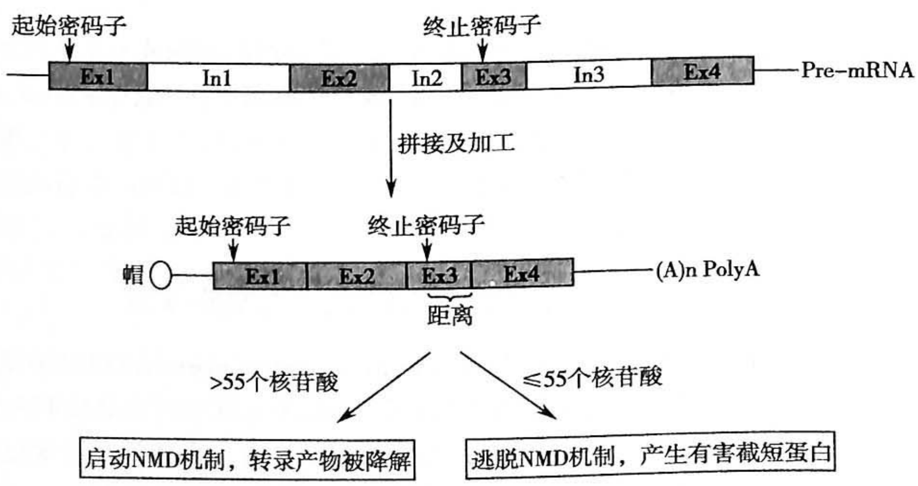


图 3-5 哺乳动物无义介导的 mRNA 降解模型

（二）同一基因的不同突变可改变疾病的遗传方式

同一基因在不同位置发生基因突变有时会改变遗传病的遗传方式。如先天性肌强直（congenital myotonia）是一种以肌强直和肌肥大为主要临床表现的遗传性肌病。该病由一种编码骨骼肌氯离子通道蛋白（skeletal muscle chloride channel-1，CLCN1）的基因突变所致。其中无义突变是该基因较常见的突变类型之一。当无义突变引发 NMD 机制时可导致氯离子通道蛋白无法合成继而引发常染色体隐性遗传的先天性肌强直，也称 Becker 病（OMIM：255700）。突变纯合子患者氯离子通道蛋白显著下降导致全身性肌强直，突变杂合子虽氯离子通道蛋白下降了约 50%，但不出现肌强直的临床表现。当无义突变发生在最后一个外显子而无法引发 NMD 机制时则产生大量异常蛋白，并对机体产生毒害作用，由此导致常染色体显性遗传的肌强直，也称 Thomsen 病（OMIM：160800），临床表现为肌强直和肌肉肥大。

笔记

（三）基因突变引发无法预测的临床效应

尽管遗传病的发生是在一定条件下基因有害突变的必然结果。然而，在很多情况下却又无法估计和预测到某一基因突变是否能够、或者应该还是不应该引起这样或那样的生理生化异常及与之相应的临床表型效应。即便像血红蛋白病、自残综合征（self-mutilation syndrome）等已初步阐明了它们的分子遗传学机制的单基因遗传病，科学家仍不能够解释为什么 HbA 突变为 HbS 后，就会发生血红蛋白在缺氧状态下的聚合？也不能理解为什么患者在次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶（hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase，HGPRT）缺陷后所引起的体内代谢紊乱却会在临床上表现出强迫性自残这样的异常行为。

第二节　基因突变引起性状改变的分子生物学机制

1958 年，Crick 提出的"遗传中心法则（genetic central dogma）"阐明了核酸、蛋白质之间的相互关系及细胞内遗传信息的传递、表达过程。DNA 分子中储存的遗传信息，经过转录、翻译传递到肽链。而后者再进一步形成具有生物学功能活性的蛋白质，并最终表现为细胞的结构和功能性状。这种信息语言的转换和表达过程，不但是基因控制正常遗传性状发育最基本的分子生物学机制，也是基因突变引起各种性状异常和临床疾病发生的基本机制。

一、基因突变引起酶分子的异常

酶是生物体内具有特殊生物催化活性的催化剂。人体细胞中的每一步生化代谢反应，几乎都需要某种专一性酶的催化才能进行和完成。酶又是基因表达的产物，由结构基因突变所引起的酶分子组成与结构的改变，或由调节基因突变所导致的酶合成异常，都有可能造成相关代谢过程的障碍或代谢程序的紊乱。如果这种基因突变发生于生殖细胞或受精卵中，就有可能传递给后代，从而产生相应的先天性代谢缺陷（inborn errors of metabolism）或遗传性酶病（hereditary enzymopathy）。

（一）结构基因突变引起的酶蛋白结构异常

酶有单体酶与复合酶之分。前者，仅由酶蛋白组成；后者，除酶蛋白外，尚含有某种辅基或辅助因子。但无论是何种类型，其催化活性都是建立在与其催化功能相适应的特定三维空间构象基础之上的。

所有结构基因的突变，除同义突变一般不会引起酶蛋白结构异常外，其他突变形式都有可能造成酶分子特定立体构象不同程度的改变。空间构象变化引起的酶活性异常，主要表现为以下几种形式：①酶的功能活性完全丧失；②尚具有一定的功能活性，但其稳定性降低，因此，极易被降解而失去活性；③酶与其作用底物的亲和性降低，以致不能迅速、有效地与之结合，造成代谢反应的延滞；④酶蛋白与辅助因子的亲和性下降，影响了酶的正常活性。

（二）调节基因突变引起的酶蛋白合成异常

基因是一个可调控的遗传功能表达单位。每一个结构基因的构成，除了其转录序列外，还含有侧翼的非转录调控序列。此类调控序列突变，或者使基因转录的启动障碍，不能进行 mRNA 的合成；或者造成转录速率下降，影响 mRNA 合成产量。这些改变最终都导致酶蛋白的缺失，或酶蛋白合成量的不足而引发的代谢缺陷。

二、酶分子异常引起的代谢缺陷

人体细胞内的绝大多数生理活动都是建立在一系列相互联系的级联生化反应基础之上的。而在这些级联反应中，每一步几乎都是在特定的酶或酶系的催化下实现和完成的。因此，酶是实现机体细胞内各种生命活动过程最为直接、极其关键的重要因素之一。

笔记

(一) 酶与代谢反应的关系

如图 3-6 所示，作为某种代谢反应的原初底物 A，在细胞膜上的转运系统 T_A(通常也是一种酶或具有酶活性的膜功能结构蛋白)的作用下进入细胞内，然后在酶 E_{AB} 的催化下，转变为初级代谢产物 B；B 又在酶 E_{BC}、E_{CD} 的催化作用下依次转化为其代谢的次级中间产物 C 和代谢的终产物 D。A 物质的代谢除了沿上述 A→B→C→D 这一主要途径进行外，某种条件下还可能在其他相应酶类的作用下沿着 A→F→G 这一次要的代谢旁路而进行。由此可以看出，每一个代谢反应途径，以及由此所产生的各种中间代谢产物的最终去向，均和参与催化该代谢反应的酶密切相关。换言之，即在一定条件下，酶能够决定体内代谢反应的类型和反应的途径及去向。

同时，从图 3-6 还可以看出，在体内复杂的代谢反应过程中，参与代谢过程的各种物质，往往表现出作为反应底物和反应产物的双重属性，以及彼此之间互为底物与产物的交错关系。而这种属性与相互关系，又构成了体内普遍存在的反馈调节机制的基础。

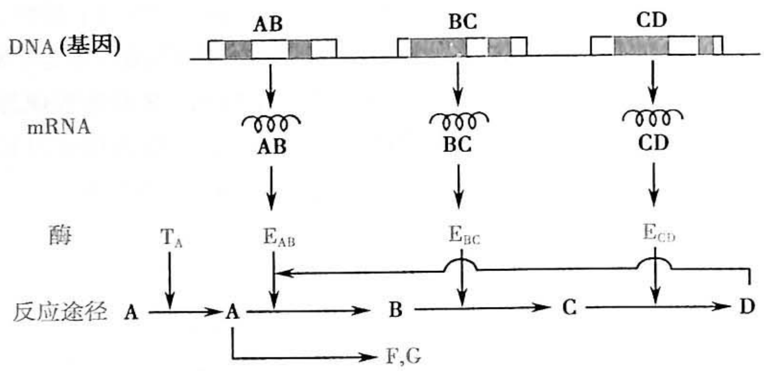


图 3-6　酶与代谢反应的关系

(二) 酶缺陷对代谢反应的影响

1. 酶缺陷造成代谢底物缺乏　绝大多数非脂溶性或极性的小分子物质(如葡萄糖、氨基酸等)都必须依赖于膜转运酶的作用才能进入细胞内作为某种代谢活动的原初反应底物而引发相应的代谢反应。一旦与之相关的膜转运酶缺陷或异常，就会造成代谢底物的缺乏而阻碍和影响整个代谢过程的发生，最终引发一系列的疾病症状。例如，呈常染色体隐性遗传的色氨酸加氧酶缺乏症(OMIM：191070)，由于患者肠黏膜上皮细胞膜上缺乏转运色氨酸的色氨酸加氧酶，使色氨酸不能被吸收。如图 3-7 所示，作为多种代谢的原初反应底物，其转运障碍，使得细胞内烟酰胺、5- 羟色胺等重要物质不能正常合成，从而导致整个机体的生理活动紊乱。该类患者主要表现为：反复发作的小脑运动失调；皮肤粗糙、色素沉积、表皮溃烂等临床症状。

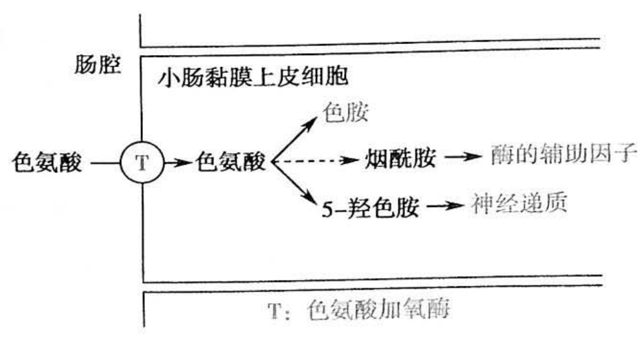


图 3-7　色氨酸代谢示意图

2. 酶缺陷导致代谢产物堆积　酶缺陷导致的代谢产物堆积，可能造成两种情况的发生。

(1) 堆积产物对机体的直接危害：例如半乳糖血症(galactosemia)(OMIM：230400)，就是因为患者体内半乳糖 -1- 磷酸尿苷酰转移酶(G-1-PUT)的缺乏，导致代谢的中间产物半乳糖与半

笔记

乳糖-1-磷酸在血液中的大量堆积所致。该病新生儿的发病率约为1/400 000~1/60 000；患儿在哺乳后表现出呕吐、腹泻，继而出现拒乳等胃肠道症状。随着病情的发展、加重，还会出现黄疸、肝硬化、腹水和智力低下等肝、脑损害症状。图3-8表示半乳糖的体内代谢途径。

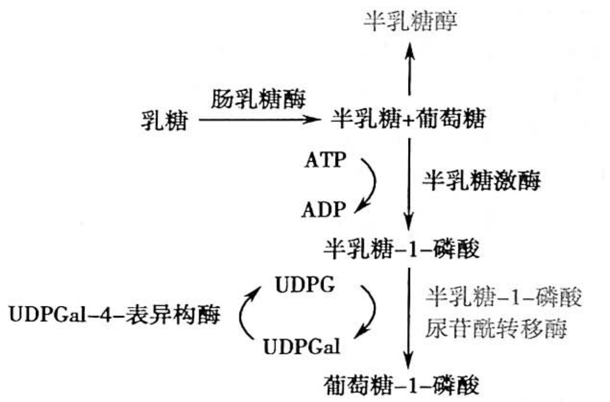


图3-8　半乳糖的体内代谢途径

（2）堆积底物或产物激发代谢旁路开放：某些时候，催化主要代谢途径的酶缺陷所堆积的底物或产物，其本身并不造成对机体的直接危害。但是，却会导致某些代谢旁路的激活，使得反应沿次要的途径进行，结果形成某些代谢副产物的堆积，并引发相应的疾病。

从图3-9所示苯丙氨酸的不同代谢途径可理解苯丙酮尿症（phenylketonuria，PKU）（OMIM：261600）的发生机制。由于患者体内苯丙氨酸羟化酶的缺乏，使得苯丙氨酸不能进入酪氨酸转化的这一主要的代谢途径而被正常分解利用，结果导致其代谢旁路的开放，转而形成了苯丙酮酸；因为苯丙酮酸堆积对神经系统的毒性作用，影响了患者智力的正常发育，表现为严重的智力低下等临床表现。

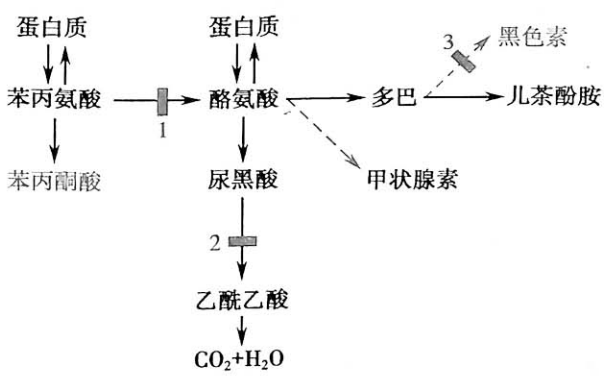


图3-9　苯丙氨酸的代谢途径

图中：1. 苯丙酮尿症缺陷部位；2. 尿黑酸尿症缺陷部位；3. 白化病缺陷部位

3. 酶缺陷导致代谢终产物缺乏　在机体细胞内的物质代谢级联反应中，酶的缺陷出现在其整个过程的任何一个环节或步骤，都可能导致正常反应途径受阻或中断，造成某些必需代谢终产物的缺乏，并引发疾病。

例如，白化病是因为患者上皮组织黑色素细胞内酪氨酸酶的缺乏，使得酪氨酸氧化受阻，不能产生其正常的代谢终产物黑色素所致。该病为常染色体隐性遗传，群体发病率约为1/10 000。患者表现为皮肤浅红或白化；毛发淡黄或银白；虹膜及脉络膜浅红、畏光等。

4. 酶缺失导致反馈调节失常　在体内一系列级联反应中形成的某些代谢产物，往往会反过来影响、调节其初始的或前一反应步骤的进行和反应速率，此即所谓的反馈调节。某些酶的缺陷，若导致此类产物生成的减少或缺失，就可能造成这种自我反馈调节作用的失常，扰乱细

笔记

胞代谢相对恒定、相互协调的运转秩序，从而引起机体疾病的发生。

以先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia)(OMIM: 201910)为例，其主要发病原因是由于体内21-羟化酶的缺陷，使得孕酮及17-羟孕酮不能正常转化形成醛固酮与可的松等盐皮质激素和糖皮质激素，却产生了大量的雄烯二酮和睾酮。患者血液中皮质激素的缺乏，反馈性地促使垂体过量分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)，导致肾上腺皮质的增生。其结果依然不能使皮质激素合成增加，却造成了睾酮等性激素继续大量合成(图3-10)。该病表现为常染色体隐性遗传方式。男性患婴刚出生时，其外生殖器正常或稍大。但体重很快就会增加，出现阴毛、腋毛等一系列假性早熟现象。女性患婴一出生即有阴蒂肥大，大阴唇发育等外生殖器异常；多数从3岁开始出现阴毛等假性早熟现象；此后，则会随着年龄的增长继而出现男性化的性畸形症状。

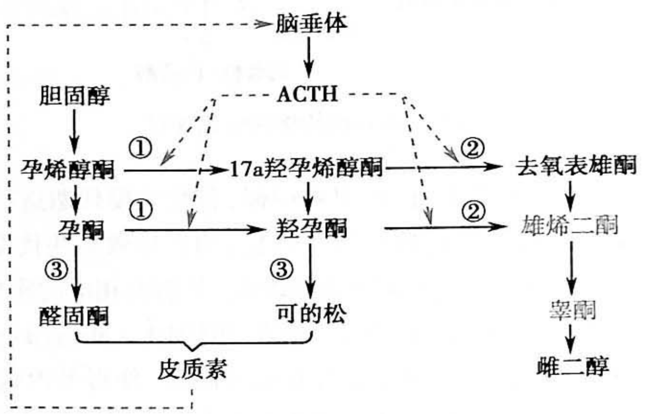


图3-10 肾上腺皮质激素的合成与调节
图中：① 17α-羟化酶；② 17,20裂解酶；③ 11β-羟化酶

人体及细胞内的代谢活动十分复杂。同一代谢过程的不同反应步骤之间，不同代谢途径之间，往往都有着各种形式的相互联系。或互为促进，或彼此制约，形成了以反馈作用为其主要形式的生理活动及调节体系。在这一体系中，各种酶具有至关重要的作用。参与体系反应催化的任何一种酶的缺陷，都可能造成代谢反应中某些底物的堆积或产物的缺乏；或改变正常的代谢途径和反应方向，最终导致机体生理代谢机能的紊乱。然而，毋庸置疑，"基因突变→基因缺陷→酶缺陷→代谢机能紊乱"是遗传性代谢疾病产生的最基本机制。

三、非酶蛋白分子缺陷导致的分子病

基因突变除引起酶蛋白分子缺陷而导致代谢性疾病的发生之外，还可以通过影响非酶蛋白分子的结构和数量，从而改变机体细胞的生物学性状，并最终导致机体遗传性状的异常。因此，一般将由非酶蛋白分子结构和数量的异常所引发的疾病，统称为分子病(molecular disease)。比如由某些运输蛋白、免疫蛋白缺陷所引发的疾病，皆属此类。

代谢病与分子病，只是根据相应蛋白质的主要功能特性而进行的一种相对的划分，二者之间并无本质上的区别：首先，它们有着共同的分子遗传学基础，即都涉及遗传物质的异常；其次，许多蛋白质同时兼有作为细胞和机体内某些结构组分、物质运输及生物催化的多重功能。因此，也有人把这两类疾病通称作生化遗传病。相关内容的举例详见第十章单基因遗传病。

(顾鸣敏)

笔记

第四章　单基因疾病的遗传

单基因遗传病(monogenic disease, single-gene disorder),简称单基因病,是指由一对等位基因控制而发生的遗传性疾病,这对等位基因称为主基因(major gene)。单基因疾病在上下代之间的传递遵循孟德尔定律,故也称孟德尔遗传病。单基因疾病的遗传可分为核基因的遗传和线粒体基因的遗传两种,后者属于细胞质遗传,将在第七章中专门介绍。核基因遗传的单基因疾病根据致病主基因所在染色体和等位基因显隐关系的不同,可分为5种遗传方式:①常染色体显性遗传;②常染色体隐性遗传;③X连锁显性遗传;④X连锁隐性遗传;⑤Y连锁遗传。

第一节　系谱与系谱分析

经典的孟德尔遗传分析主要是通过杂交实验统计由不同亲代杂交产生的后代的数目和性状,以此来进行判断和分析。研究人类性状的遗传规律不能采用杂交实验的方法,只能对具有某种性状的家系成员进行观察,并分析该性状在家系后代中的分离或传递方式,这种方法称为系谱分析(pedigree analysis)。所谓系谱(pedigree)是从先证者(proband)或索引病例(index case)开始,追溯调查其家族各个成员的亲缘关系和某种遗传病的发病(或某种性状的分布)情况等资料,用特定的系谱符号按一定方式绘制而成的图解(常用的系谱绘制符号见图4-1)。先证者或索引病例是指该家族中第一个就诊或被发现的患病(或具有某种性状的)成员。一个完整的系谱不仅要包括家族中患有某种疾病(或具有某种性状)的个体,也应包括家族中的正常成员。

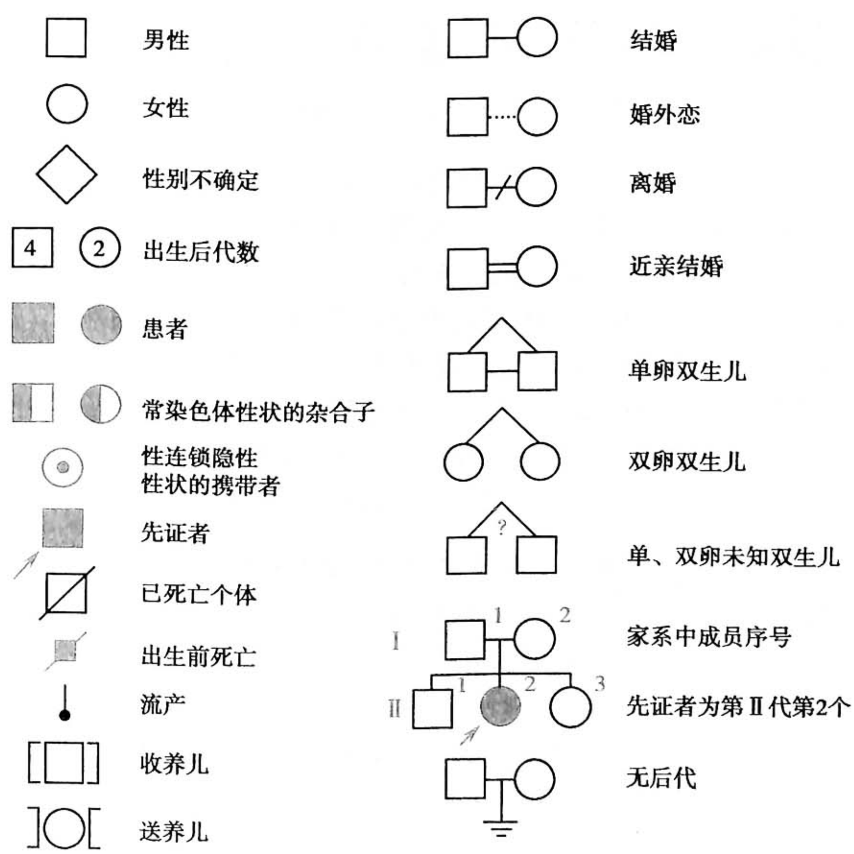


图4-1　常用的系谱绘制符号

笔记

在对某一种遗传病或性状进行系谱分析时，有时仅依据一个家族的系谱资料不能反映出该病或该性状的遗传方式，往往需要将多个具有相同遗传病或性状的家族的系谱作综合分析(统计学分析)，才能做出准确而可靠的判断。根据系谱，可以对家系进行回顾性分析，以便确定所发现的某一疾病或性状在该家族中是否有遗传因素的作用及其可能的遗传方式；还可以通过系谱对某一遗传病家系进行前瞻性遗传咨询，评估某一家庭成员的患病风险或再发风险。

第二节　常染色体显性遗传病的遗传

如果一种遗传病的致病基因位于1~22号常染色体上，在杂合子的情况下可导致个体发病，即致病基因决定的是显性性状，这种遗传病称为常染色体显性(autosomal dominant，AD)遗传病。

一、短指(趾)症A1型

1903年，Farabee首次报道了一个人类短指(趾)症的遗传家系(图4-2)，该家系的5代人中超过30人为患者，大约占了家庭总人口的一半。1951年，Bell根据指(趾)的畸形情况将该家系归于短指(趾)症A1型(brachydactyly，type A1，BDA1)(OMIM：112500)，这也是第一种有记录的常染色体显性遗传病。

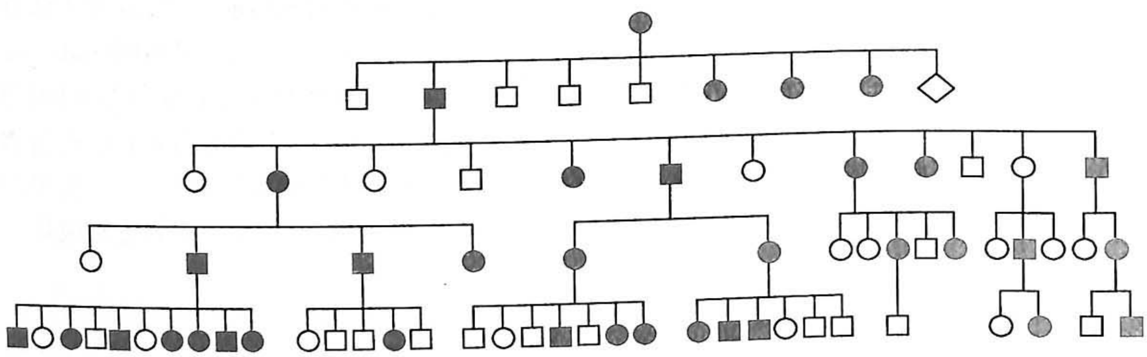


图4-2　一个短指(趾)症家族的系谱

短指(趾)症A1型患者的主要症状是身材明显变矮，手变得更宽，所有的指(趾)骨都比正常人成比例的缩短；中间指(趾)骨缺失或与末端指(趾)骨融合，大拇指和大脚趾近端指(趾)骨变短；不论中间指(趾)骨缩短还是缺失，远端指(趾)关节都不会形成。

2001年，定位于2q35的*IHH*基因被确定为短指(趾)症A1型的致病基因。*IHH*基因除了调控软骨细胞的增殖和分化以外，对远端肢体骨骼的发育和关节的形成也是必需的。*IHH*基因突变破坏了骨骼组织中Hedgehog蛋白与相关蛋白之间的相互作用，最终导致中间指(趾)骨的发育异常甚至缺失，引起骨骼发育畸形，形成短指(趾)症A1型的表型。

其他一些常见且主要的常染色体显性遗传病见表4-1。

表4-1　一些常染色体显性遗传病举例

疾病中文名称	疾病英文名称	OMIM	致病基因定位
软骨发育不全	achondroplasia	100800	4p16.3
脊髓小脑性共济失调1型	spinocerebellar ataxia 1	164400	6p22.3
多指(趾)轴后A1型	polydactyly，postaxial，type A1	174200	7p14.1
急性间歇性卟啉症	porphyria，acute intermittent	176000	11q23.3
视网膜母细胞瘤	retinoblastoma	180200	13q14.2
Marfan综合征	Marfan syndrome	154700	15q21.1

笔记

续表

疾病中文名称	疾病英文名称	OMIM	致病基因定位
多囊肾	polycystic kidneys	173900	16p13.3
成骨发育不全Ⅰ型	osteogenesis imperfecta, type Ⅰ	166200	17q21.33
肌强直性营养不良1型	myotonic dystrophy 1	160900	19q13.32
多发性神经纤维瘤Ⅰ型	neurofibromatosis, type Ⅰ	162200	17q11.2
并指1型	syndactyly, type Ⅰ	185900	2q34-q36
Huntington 舞蹈症	Huntington disease	143100	4p16.3
雄激素性秃发1型	alopecia, androgenetic, 1	109200	3q26
家族性腺瘤性息肉症1型	familial adenomatous polyposis-1	175100	5q22.2
遗传性球形红细胞增多症	elliptocytosis-1	611804	1p35.3

二、婚配类型与子代发病风险

如果用 A 代表决定某种显性性状的等位基因，用 a 代表与其相应的隐性等位基因，那么在完全显性（complete dominance）的情况下，杂合子（Aa）与显性纯合子（AA）的表型完全相同，即在杂合子（Aa）中，显性基因 A 的作用完全表现出来，而隐性基因 a 的作用被完全掩盖，从而使杂合子表现出与显性纯合子完全相同的性状。

在常染色体显性遗传病家系中最常见的是一个患者和一个正常人之间的婚配。假设显性致病基因为 A，隐性正常基因为 a，则患者基因型应为 AA 或 Aa，但实际上绝大多数患者的基因型为 Aa，而不是 AA。因为根据分离律，基因型 AA 中的两个 A，必然一个来自父方，一个来自母方。这样，只有当父母都是该遗传病患者时，才有1/4的可能生出 AA 型子女，由于致病基因的频率一般都很低，这种婚配机会在实际生活中很难看到。现实社会中看到的一般是杂合子患者（Aa）与正常人（aa）之间的婚配，其所生子女中，大约有1/2是患者（图4-3），也就是说，这对夫妇每生一个孩子，都有1/2的可能性生出患儿。

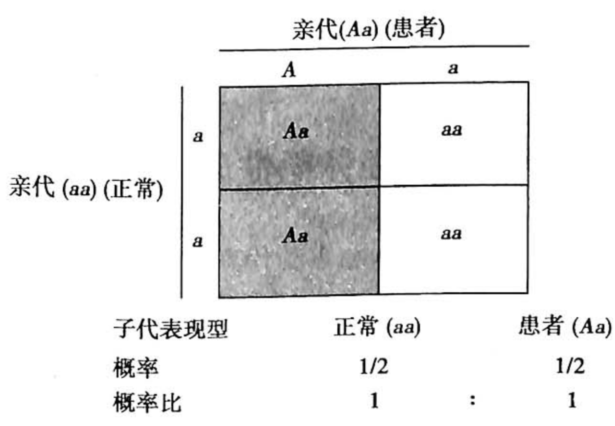


图4-3　染色体显性遗传病杂合子患者与正常人婚配图解

三、常染色体完全显性遗传的特征

通过以上分析，可见常染色体完全显性遗传的典型遗传方式有以下特点：

1. 由于致病基因位于常染色体上，因而致病基因的遗传与性别无关，即男女患病的机会均等。

2. 患者双亲中必有一个为患者，致病基因由患病的亲代传来，此时患者的同胞有1/2的发

笔记

病可能；双亲无病时，子女一般不会患病（除非发生新的基因突变）。

3. 患者的子代有 1/2 的发病可能。

4. 系谱中通常连续几代都可以看到患者，即存在连续传递的现象。

根据这些特点，临床上可对常染色体显性遗传病进行发病风险的估计。例如夫妇双方中有一人患病（杂合子），那么子女患病的可能性为 1/2；如果夫妇双方都是患者（均为杂合子），则子女患病的可能性为 3/4。有关不完全显性遗传的特点见后。

Criteria for Autosomal Dominant Inheritance

Male and female are equally likely to transmit the phenotype, to children of either sex. In particular, male-to-male transmission can occur, and males can have unaffected daughters.(do not see this with sex-linked inheritance).

Phenotypically normal family members do not transmit the phenotype to their children.

Failure of penetrance or exceptional mild expression of a condition may lead to apparent exception to this rule.

Any child of an affected parent has a 50% risk of inheriting the trait.

This is true for most families, in which the other parent is phenotypically normal. Because statistically each family member is the result of an "independent event", there may in a single family be wide deviation from the expected 1∶1 ratio.

The phenotype appears in every generation, each affected person having an affected parent.

Exceptions or apparent exceptions to this rule in clinical genetics: ① cases originating by fresh mutation in a gamete of a phenotypically normal parent; ② apparent but not true exceptions in which the disorder is not expressed(non-penetrant)or is expressed very mild in a person who has inherited the responsible gene.

第三节　常染色体隐性遗传病的遗传

一种遗传病的致病基因位于常染色体上，其遗传方式是隐性的，只有隐性致病基因的纯合子才会发病，称为常染色体隐性（autosomal recessive，AR）遗传病。带有隐性致病基因的杂合子本身不发病，但可将隐性致病基因遗传给后代，称为携带者（carrier）。广义地说，携带者是指携带有某种致病基因或异常染色体，但本身并不表现出临床症状的个体，虽然携带者本身并不发病，但可能会将致病基因传递给后代，导致后代发病。

一、眼皮肤白化病ⅠA 型

眼皮肤白化病ⅠA 型（albinism，oculocutaneous，typeⅠA，OCA1A）（OMIM：203100）是一种遗传性代谢病，也是比较常见的常染色体隐性遗传病。眼皮肤白化病ⅠA 型是酪氨酸酶合成障碍引起的疾病，患者体内酪氨酸酶基因突变导致酶活性丧失，不能有效地催化酪氨酸转变为多巴，进而不能形成代谢终产物黑色素，导致白化病（详见第十章）。

其他一些常见且主要的常染色体隐性遗传病见表 4-2。

笔记

表 4-2　常染色体隐性遗传病举例

疾病中文名称	疾病英文名称	OMIM	致病基因定位
苯丙酮尿症	phenylketonuria	261600	12q23.2
半乳糖血症	galactosemia	230400	9p13.3
糖原贮积病Ⅰa 型	glycogen storage disease Ⅰa	232200	17q21.31
尿黑酸尿症	alkaptonuria	203500	3q13.33
Tay-Sachs 病	Tay-Sachs disease	272800	15q23
毛细血管扩张性共济失调	Ataxia telangiectasia	208900	11q22.3
Bloom 综合征	Bloom syndrome	210900	15q26.1
Wilson 病(肝豆状核变性)	Wilson disease	277900	13q14.3
板层状鱼鳞病 1 型	ichthyosis, lamellar, 1	242300	14q12
同型胱氨酸尿症	homocystinuria	236200	21q22.3
血色病	hemochromatosis	235200	6p22.2
近视	myopia 18, autosomal recessive	255500	14q22.1-q24.2
无过氧化氢酶血症	acatalasemia	614097	11p13
镰状细胞贫血	sickle cell anemia	603903	11p15.4
β地中海贫血	beta-thalassemia	613985	11p15.4

二、婚配类型及子代发病风险

在常染色体隐性遗传病家系中最常见的是两个杂合携带者($Aa \times Aa$)之间的婚配，每次生育的发病风险为 1/4，见图 4-4。

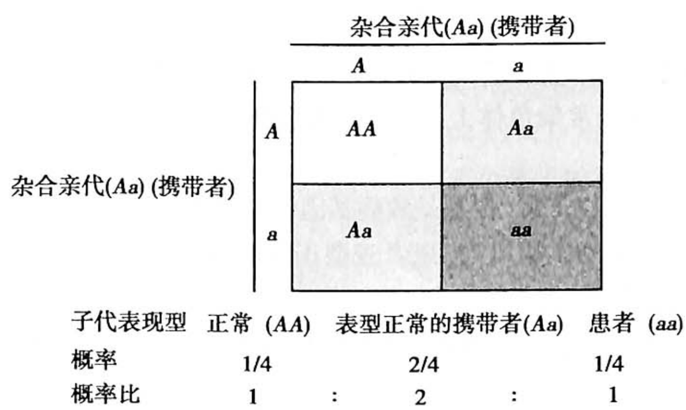


图 4-4　常染色体隐性遗传病杂合子(携带者)相互婚配图解

实际上，人群中最多的婚配类型应该是杂合携带者与正常人($Aa \times AA$)之间的婚配，子代表型全部正常，但其中将有 1/2 是携带者，见图 4-5。

在某些高发的常染色体隐性遗传病中，可能会看到杂合携带者与患者之间的婚配($Aa \times aa$)，这时子代中将有一半为患者，另一半为携带者(图 4-6)。这种家系由于连续两代出现患者，子代分配比例类似显性遗传方式，不易与常染色体显性遗传区分。当近亲婚配家庭中出现这样的系谱时，也应考虑常染色体隐性遗传的可能性。

患者相互婚配($aa \times aa$)时，子女无疑将全部受累。由于隐性致病基因少见，这种婚配的可能性极少，只有在发病率高的隐性遗传病中才能见到。

笔记

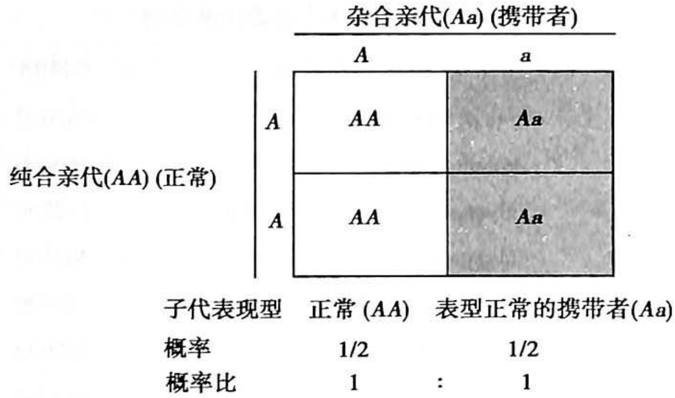


图 4-5 常染色体隐性遗传病杂合子(携带者)与正常人婚配图解

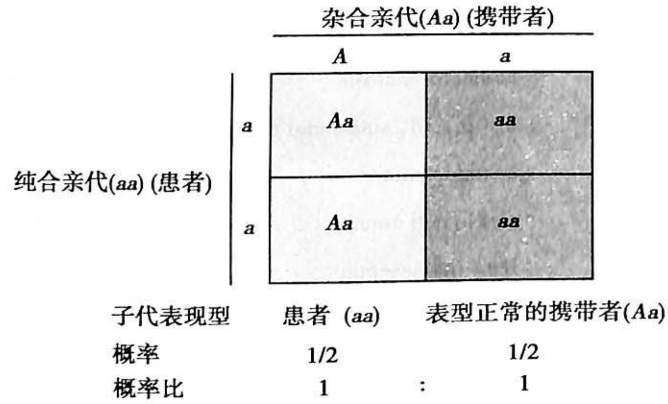


图 4-6 常染色体隐性遗传病患者与杂合子(携带者)婚配图解

三、常染色体隐性遗传的特征

一般认为,常染色体隐性遗传的典型系谱(图 4-7)有如下特点:

1. 由于致病基因位于常染色体上,因而致病基因的遗传与性别无关,即男女患病的机会均等。

2. 患者的双亲表型往往正常,但都是致病基因的携带者。

3. 患者的同胞有 1/4 的发病风险,患者表型正常的同胞中有 2/3 的可能为携带者;患者的子女一般不发病,但肯定都是携带者。

4. 系谱中患者的分布往往是散发的,通常看不到连续传递现象,有时在整个系谱中甚至只有先证者一个患者。

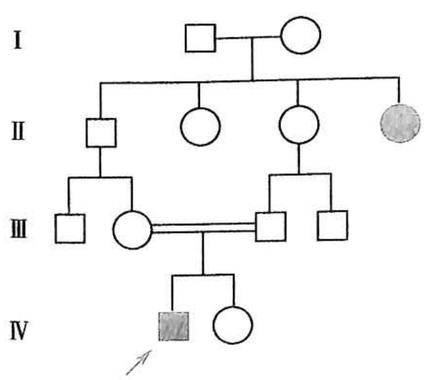


图 4-7 常染色体隐性遗传的典型系谱

笔记

5. 近亲婚配(consanguineous marriage)时,后代的发病风险比随机婚配明显增高。这是由于他们有共同的祖先,可能会携有某种共同的基因。

Criteria for Autosomal Recessive Inheritance

For most autosomal recessives, males and females are equally likely to be affected.

The recurrence risk for each sib of the proband is 1 in 4.

Parents of an affected child are asymptomatic carriers of mutant alleles.

An autosomal recessive phenotype, if it appears in more than one member of a kindred, typically is seen only in the sibship of the proband, not in parents, offspring, or other relatives.

The parents of the affected person may in some cases be consanguineous. This is especially likely if the gene responsible for the condition is rare in the population.

四、常染色体隐性遗传病分析时应注意的两个问题

(一)临床上对患者同胞发病风险的统计常常高于预期的 1/4

在临床上所看到的常染色体隐性遗传病家系中,常常出现患者人数占其同胞人数的比例高于理论上的 1/4 的现象,这是由于选择偏倚(selection deviation)所致。在常染色体显性遗传病家系中,每一个携带有显性致病基因的个体都会因发病而被确认,所得数据完整,接近于 1∶1 的比例,称为完全确认(complete ascertainment);而在常染色体隐性遗传病家系中,一对夫妇都是携带者,只有子女中有 1 个以上患病者的家庭才会被确认,而无患病子女的家庭将被漏检,称为不完全确认(incomplete ascertainment)或截短确认(truncate ascertainment)。

如果一对夫妇都是携带者,他们只生一个孩子,这个孩子患病的可能为 1/4,将被检出;而这个孩子不患病的可能为 3/4,将被漏检,故在只生一个孩子的家庭中,子女患病比例为 100%。如果一对夫妇都是携带者,他们生有两个孩子,这两个孩子都患病的可能为 1/4 × 1/4 = 1/16,将被检出;两个孩子中有一个患病的可能为(1/4 × 3/4)+(3/4 × 1/4)= 6/16,也会被检出;而两个孩子都正常的可能为 3/4 × 3/4 = 9/16,将被漏检,这样在生两个孩子的家庭中,子女中患病比例为 4/7,远高于预期的 1/4。事实上,在生育子女数目更多的家庭中,也存在着这种选择偏倚。因而在计算常染色体隐性遗传病患者同胞的发病比例时,常采用 Weinberg 先证者法进行校正,校正公式为$C=\frac{\sum a(r-1)}{\sum a(s-1)}$。这里 C 为校正比例;a 为先证人数;r 为同胞中的受累人数;s 为同胞人数。其基本原理是将先证者从统计中去除,仅计算先证者同胞的患病频率。

例如,一项对 11 个苯丙酮尿症患者家庭的调查结果见表 4-3,在总共 23 名同胞中,患病者有 14 人,发病比例为 14/23 = 0.6087,大大高于预期的 1/4。如使用校正公式进行计算,则 C = 3/12 = 1/4,完全符合常染色体隐性遗传病的发病比例。

表 4-3 苯丙酮尿症 Weinberg 先证者法校正表

患病家庭	s	r	a	$a(r-1)$	$a(s-1)$
1	1	1	1	0	0
2	1	1	1	0	0
3	1	1	1	0	0
4	1	1	1	0	0

笔记

续表

患病家庭	s	r	a	$a(r-1)$	$a(s-1)$
5	2	1	1	0	1
6	2	1	1	0	1
7	2	2	1	1	1
8	3	1	1	0	2
9	3	1	1	0	2
10	3	2	1	1	2
11	4	2	1	1	3
总计	23	14	11	3	12

（二）近亲婚配明显提高常染色体隐性遗传病的发病风险

近亲（close relatives）是指在3~4代以内有共同祖先的个体间的关系，他们之间通婚称为近亲婚配。由于继承的关系，两个近亲个体可能携带有从共同祖先传来的相同基因，他们的后代发生等位基因纯合的可能性会明显增大。两个近亲个体在某一基因座上具有相同基因的概率称为亲缘系数（coefficient of relationship）。根据亲缘系数的大小，可将血亲分成不同的亲属级别。

一级亲属：包括亲子关系和同胞关系，他们之间的亲缘系数为1/2，即他们之间基因相同的可能性为1/2。与亲子关系不同，同胞之间1/2的亲缘系数只是一种概率估计，实际情况可能大于或小于1/2。

二级亲属：包括一个个体的祖父母、外祖父母、双亲的同胞、同胞的子女和子女的子女等，他们之间的亲缘系数为1/4，即他们之间基因相同的可能性为1/4。

三级亲属：泛指亲缘系数为1/8，即基因相同的可能性为1/8的近亲之间的关系。

其他亲属级别依此类推，亲属级别每远一级，基因相同的可能性减少1/2。

假如一种常染色体隐性遗传病的携带者频率为1/100，一个携带者随机婚配时后代的发病风险为$1\times 1/100\times 1/4=1/400$；而其与表亲（三级亲属）婚配，后代的发病风险为$1\times 1/8\times 1/4=1/32$，比随机婚配的风险高12倍以上。通常，一种常染色体隐性遗传病在群体中携带者的频率越低，近亲婚配后代的相对发病风险就越高。因此，一些罕见的常染色体隐性遗传病患者往往是近亲婚配的后代。

第四节　X连锁显性遗传病的遗传

由性染色体上的基因所决定的性状在群体分布上存在着明显的性别差异。如果决定一种遗传病的致病基因位于X染色体上，带有致病基因的女性杂合子即可发病，称为X连锁显性（X-linked dominant，XD）遗传病。

男性只有一条X染色体，其X染色体上的基因不是成对存在的，在Y染色体上缺少相对应的等位基因，故称为半合子（hemizygote），其X染色体上的基因都可表现出相应的性状或疾病。男性的X染色体及其连锁的基因只能从母亲传来，又只能传递给女儿，不存在男性→男性的传递，这种传递方式称为交叉遗传（criss-cross inheritance）。

对于X连锁显性遗传病来说，女性有两条X染色体，其中任何一条X染色体上存在致病基因都会发病，而男性只有一条X染色体，所以女性发病率约为男性的2倍。然而男性患者病情较重，而女性患者由于X染色体的随机失活，病情较轻且常有变化。

一、低磷酸盐血症性佝偻病

笔记

低磷酸盐血症性佝偻病（hypophosphatemic rickets）（OMIM：307800）又称抗维生素D性佝偻

病（vitamin D-resistant rickets），是 Albright 在 1937 年首先报道的。患儿由于肾小管对磷酸盐的再吸收障碍，在新生儿期即可检测出低磷酸盐血症，碱性磷酸酶活性在出生 1 个月即升高。患儿多于 1 周岁左右发病，表现出骨骼发育畸形、生长发育迟缓等佝偻病症状和体征。大剂量维生素 D 治疗不能纠正其生长发育异常。与一般佝偻病不同的是，患儿不表现出肌病、抽搐和低钙血症。女性患者多为杂合子，数目虽多于男性患者，但病情较轻，少数只有低磷酸盐血症，没有明显的佝偻病骨骼变化（图 4-8 为该病家系）。

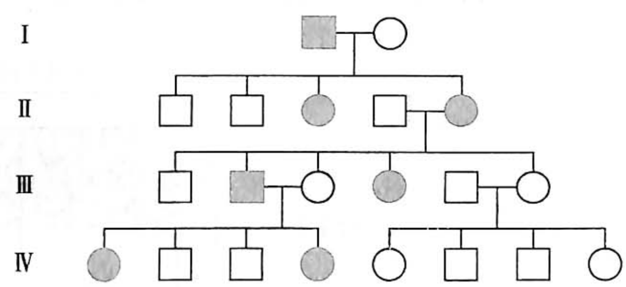


图 4-8　低磷酸盐血症性佝偻病系谱

低磷酸盐血症性佝偻病致病基因 *PHEX*（phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked）定位于 Xp22.11，1997 年被克隆。*PHEX* 有 18 个外显子，产物长 749 个氨基酸残基，该蛋白属于Ⅱ型膜整合的锌离子依赖性内肽酶家族，在牙发育、骨质矿化和肾磷代谢平衡方面起重要作用。点突变和缺失是导致疾病发生的主要原因。

其他一些常见且主要的 X 连锁显性遗传病见表 4-4。

表 4-4　X 连锁显性遗传病举例

疾病中文名称	疾病英文名称	OMIM	致病基因定位
鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症	ornithine transcarbamylase deficiency, hyperammonemia due to	311250	Xp11.4
口面指综合征Ⅰ型	Oro facial digital syndrome Ⅰ	311200	Xp22.2
Alport 综合征	Alport syndrome, X-linked	301050	Xq22.3
小眼畸形	microphthalmia, syndromic 7	309801	Xp22.2
色素失调症	incontinentia pigmenti	308300	Xq28

二、婚配类型和子代发病风险

X 连锁显性遗传病的显性致病基因在 X 染色体上，只要一条 X 染色体上存在突变基因（即女性杂合子或男性半合子）即可致病。男性半合子患者（X^AY）与正常女性（X^aX^a）婚配的系谱见图 4-9。由于交叉遗传，男性患者的致病基因一定传给女儿，而不会传给儿子，故女儿都将是患者，儿子全部为正常。

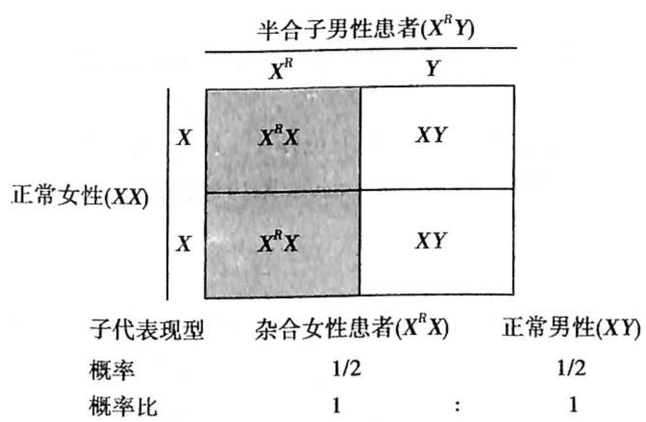


图 4-9　X 连锁显性遗传病男性半合子患者与正常女性婚配图解

女性杂合子患者(X^AX^a)与正常男性(X^aY)婚配的系谱见图 4-10，类似于常染色体显性遗传，关键在于因为交叉遗传，X 连锁的遗传病看不到父到子的传递。

		正常男性(XY)	
		X	Y
杂合女性患者(X^RX)	X^R	X^RX	X^RY
	X	XX	XY

子代表现型	正常女性(XX)	杂合女性患者(X^RX)	正常男性(XY)	半合子男性患者(X^RY)
概率	1/4	1/4	1/4	1/4
概率比	1 :	1 :	1 :	1

图 4-10 X 连锁显性遗传病女性杂合子患者与正常男性婚配图解

三、X 连锁显性遗传的特征

X 连锁显性遗传的典型系谱有如下特点：

1. 人群中女性患者数目多于男性患者，在罕见的 XD 遗传病中，女性患者的数目约为男性患者的 2 倍，但女性患者病情通常较轻。
2. 患者双亲中一方患病；如果双亲无病，则来源于新生突变。
3. 由于交叉遗传，男性患者的女儿全部都为患者，儿子全部正常；女性杂合子患者的子女中各有 50% 的可能性发病。
4. 系谱中常可看到连续传递现象，这点与常染色体显性遗传一致。

Criteria for X-linked Dominant Inheritance

For rare phenotypes, affected females are about twice as common as affected males, but affected females typically have milder(through variable)expression of phenotype.

Affected males with normal mates have no affected sons and no normal daughters.

Both male and female offspring of carriers have a 50% risk of inheriting the phenotype. This is the same as the autosomal dominant pedigree pattern.

第五节 X 连锁隐性遗传病的遗传

如果决定一种遗传病的致病基因位于 X 染色体上，且为隐性基因，即带有致病基因的女性杂合子不发病，称为 X 连锁隐性(X-linked recessive, XR)遗传病。

一、血友病 A

血友病 A(hemophilia A)(OMIM: 306700)又称甲型血友病、抗血友病球蛋白(anti-hemophilic globin, AHG)缺乏症、第Ⅷ因子缺乏症、经典型血友病，是血浆中抗血友病球蛋白缺乏所致 X 连锁隐性遗传的凝血障碍性疾病。血友病 A 是一种 X 连锁隐性遗传病，*F8* 基因定位于 Xq28(详见第十章)。

笔记

历史上有一个著名的血友病 A 家系，其第一代致病基因携带者为 19 世纪英国的维多利亚女王，致病基因通过通婚而传到欧洲多个国家的皇室成员（图 4-11），因此血友病 A 又被称为“皇室病”。

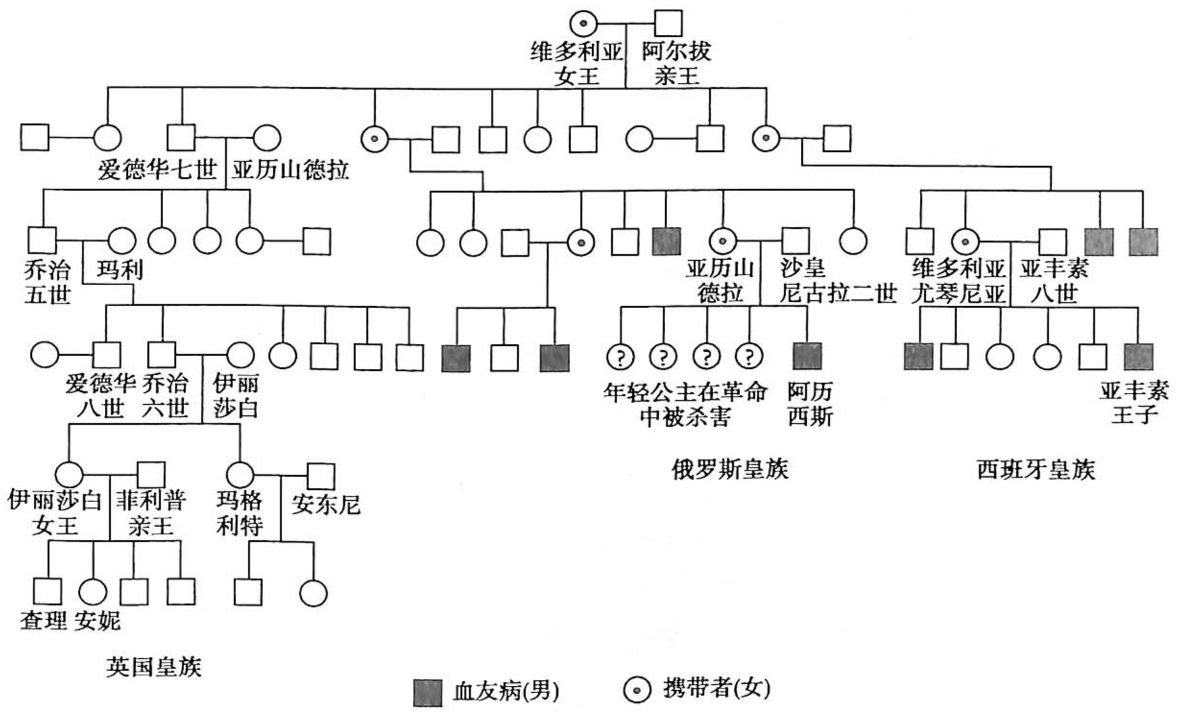


图 4-11　英国的维多利亚女王血友病 A 家系谱

其他一些常见且主要的 X 连锁隐性遗传病见表 4-5。

表 4-5　X 连锁隐性遗传病举例

疾病中文名称	疾病英文名称	OMIM	致病基因定位
血友病 B	hemophilia B	306900	Xq27.1
色盲	colorblindness, deutan	303800	Xq28
色盲	colorblindness, protan	303900	Xq28
G6PD 缺乏症	G6PD deficiency	305900	Xq28
Duchenne 肌营养不良	Duchenne muscular dystrophy	310200	Xp21.2-p21.1
Becker 肌营养不良	Becker muscular dystrophy	300376	Xp21.2-p21.1
Lesch-Nyhan 综合征	Lesch-Nyhan syndrome	300322	Xq26.2-q26.3
眼白化病 I 型	ocular albinism, type I	300500	Xp22.2
慢性肉芽肿	chronic granulomatous disease, X-linked	306400	Xp11.4
粘多糖贮积症 II 型	mucopolysaccharidosis type II	309900	Xq28
无丙种球蛋白血症	agammaglobulinemia, X-linked 1	300755	Xq22.1
全垂体功能减退症	panhypopituitarism, X-linked	312000	Xq27.1
鱼鳞病	ichthyosis, X-linked	308100	Xp22.31

二、婚配类型和子代发病风险

在 X 连锁隐性遗传家系中最常见的是表型正常的女性杂合子携带者（X^AX^a）与正常男性（X^AY）之间的婚配，子代中儿子将有 50% 受累，女儿不发病，但 50% 为携带者（图 4-12）。

笔记

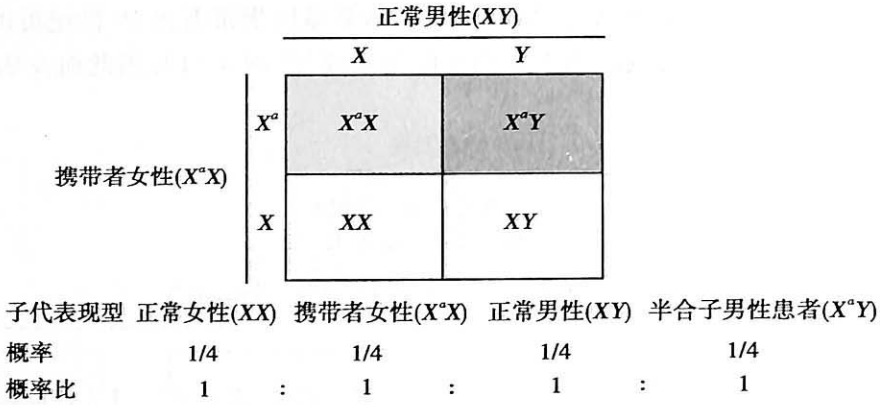


图 4-12 X连锁隐性遗传病女性杂合子携带者与正常男性婚配图解

男性半合子患者（X^aY）与正常女性（X^AX^A）之间的婚配，所有子女的表型都正常，但由于交叉遗传，父亲的 X^a 一定传给女儿，因此所有女儿均为杂合子携带者（图 4-13）。

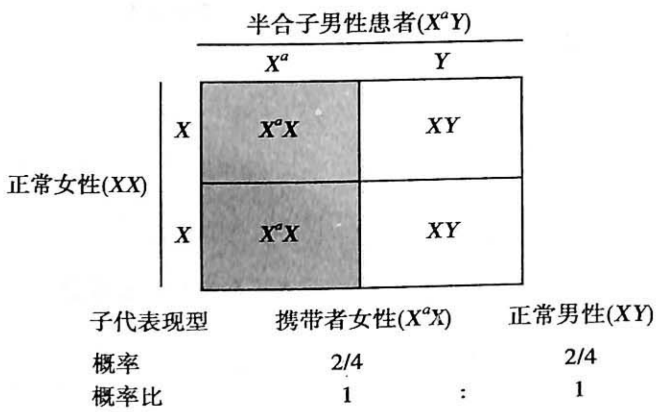


图 4-13 X连锁隐性遗传病男性半合子患者与正常女性婚配图解

偶尔在人群中还能看到男性半合子患者（X^aY）与女性杂合子携带者（X^AX^a）之间的婚配，子女有 1/2 会发病，类似于常染色体显性遗传的系谱传递，且由于交叉遗传，所以表型正常的女儿均为杂合子携带者（图 4-14）。

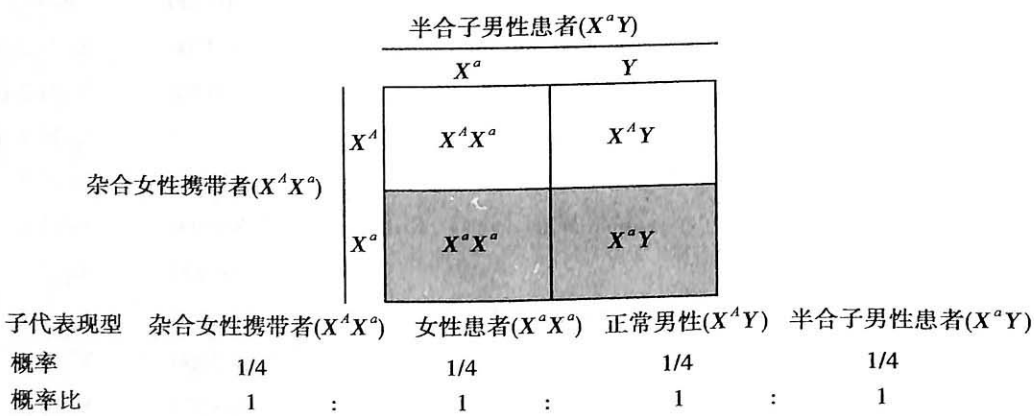


图 4-14 X连锁隐性遗传病男性半合子患者与女性杂合子（携带者）婚配图解

三、X连锁隐性遗传的特征

X 连锁隐性遗传的典型系谱有如下特点：

笔记

1. 人群中男性患者远多于女性患者，在一些罕见的XR遗传病中，往往只能看到男性患者。

2. 双亲无病时，儿子有1/2的可能发病，女儿则不会发病，表明致病基因是从母亲传来的；如果母亲不是携带者，则来源于新生突变。

3. 由于交叉遗传，男性患者的兄弟、舅父、姨表兄弟、外甥、外孙等也有可能是患者；患者的外祖父也可能是患者，这种情况下，患者的舅父一般不发病。

4. 系谱中常看到几代经过女性携带者传递、男性发病的现象；如果存在女性患者，其父亲一定是患者，母亲一定是携带者。

Criteria for X-linked Recessive Inheritance

The incidence of the trait is much higher in males than in females.

The gene responsible for the condition is transmitted from an affected man through all his daughters. Any of his daughters' sons has a 50 percent chance of inheriting it.

A significant proportion of isolation cases are due to new mutation.

The gene is never transmitted directly from father to son, but it is transmitted by an affected male to all his daughters.

The gene may be transmitted through a series of carrier females; if so, the affected males in a kindred are related through females.

Heterozygous females are usually unaffected, but some may express the condition with variable severity as determined by the pattern of X inactivation.

第六节　Y连锁遗传病的遗传

如果决定某种性状或疾病的基因位于Y染色体，随Y染色体而在上下代之间进行传递，称为Y连锁遗传（Y-linked inheritance）。Y连锁遗传的传递规律比较简单，具有Y连锁基因者均为男性，这些基因将随Y染色体进行父→子、子→孙的传递，因此又称为全男性遗传（holandric inheritance）。

目前已经定位在Y染色体上的基因有48种，其中主要的有睾丸决定因子（*SRY*）（OMIM：480000）和外耳道多毛症基因（OMIM：425500）等。图4-15为一个外耳道多毛症系谱，系谱中全部男性均有此性状，即到了青春期，外耳道中可长出2~3cm成簇的黑色硬毛，常可伸出耳孔之外，系谱中所有女性均无此症状。

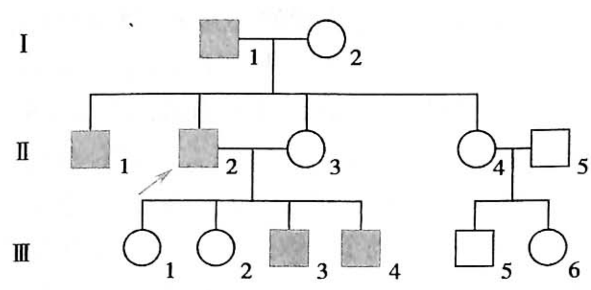


图4-15　外耳道多毛症的系谱

第七节　影响单基因遗传病分析的因素

上面介绍了单基因疾病遗传的几种主要遗传方式及特点。理论上，各种单基因遗传的性状在群体中呈现出各自不同的传递规律。对于一种遗传性疾病，通过多个家系的调查和系谱分析，既可对该疾病的遗传方式做出初步估计，也可预测家系中子女的发病风险。但受到遗传背景或环境因素的影响，某些突变基因性状的遗传存在着许多例外情况。

笔记

一、不完全显性遗传

不完全显性(incomplete dominance)遗传也称为半显性(semi-dominance)遗传，是指杂合子(Aa)的表型介于显性纯合子(AA)和隐性纯合子(aa)表型之间的一种遗传方式，即在杂合子(Aa)中显性基因 A 和隐性基因 a 的作用均得到一定程度的表现。例如，人类对苯硫脲(PTC)的尝味能力就是不完全显性遗传的典型性状。苯硫脲是一种白色结晶状物质，因含有 N-C=S 基因而有苦涩味。AA 基因型个体能尝出较低浓度 PTC 的苦味，称 PTC 尝味者；aa 基因型个体不能尝出 PTC 的苦味，称 PTC 味盲者；而杂合子 Aa 个体只能尝出较高浓度 PTC 的苦涩味。

二、共显性遗传

共显性(codominance)是指一对等位基因之间，没有显性和隐性的区别，在杂合子个体中两种基因的作用都能表现出来。例如，人类的 ABO 血型系统(ABO blood group)(OMIM：110300)、MN 血型系统(MN blood group)(OMIM：111300)和组织相容性抗原等都属于这种遗传方式。

ABO 血型系统是一组复等位基因(A、B 和 O)所控制的，定位于 9q34.2。其中，A 基因对 O 基因为显性，AA、AO 基因型均是 A 型血；B 基因对 O 基因也是显性，BB、BO 基因型均是 B 型血；A 基因和 B 基因为共显性，AB 基因型为 AB 型血；OO 基因型为 O 型血。

三、延迟显性

带有显性致病基因的杂合子(Aa)在生命的早期，因致病基因并不表达或表达尚不足以引起明显的临床表现，只在达到一定的年龄后才表现出疾病，称为延迟显性(delayed dominance)。例如，Huntington 病是一种进行性神经病变，累及大脑基底神经节变性，临床表现为不自主的舞蹈样运动，随着病情加重可出现精神症状、并伴有智力减退，最终成为痴呆。患者通常在 30~40 岁之间发病，但也有在 10 岁以前和 60 岁以后发病的病例，属于延迟显性的疾病。

四、不规则显性遗传

不规则显性(irregular dominance)遗传是指杂合子(Aa)的显性基因在一些个体中表现出来，即表达出相应的显性性状；在另一些个体中却表现为隐性，即不表达出相应的性状。这涉及外显率的问题，外显率(penetrance)是指在一定环境条件下，群体中某一基因型(通常在杂合状态下)个体表现出相应表型的百分率。外显率等于 100% 时称为完全外显(complete penetrance)，低于 100% 时则为不完全外显(incomplete penetrance)或外显不全。

仍以多指(趾)轴后 AⅠ型为例，图 4-16 显示的是一个典型的不规则显性的多指(趾)轴后 AⅠ型系谱，先证者Ⅲ$_2$ 的祖父Ⅰ$_1$、叔叔Ⅱ$_2$ 和儿子Ⅳ$_1$ 均为患者，系谱分析表明先证者Ⅲ$_2$ 的父亲Ⅱ$_3$ 携带有致病基因，但未发病。因此，在这个家系中推测具有该致病基因的个体数为 5 人，而实际具有多指(趾)表型的人为 4 人，其外显率为 $4/5 \times 100\% = 80\%$。一个基因的外显率不是绝对不变的，而是随着观察者所定观察标准的不同而变化。上述的多指(趾)症致病基因的外显率是以肉眼观察指(趾)的异常与否为标准的；若辅以 X 线检查，就可发现某些肉眼认为不外显的"正常人"可能也存在骨骼的异常，若以此为标准，则多指(趾)症致病基因的外显率将有所提高。

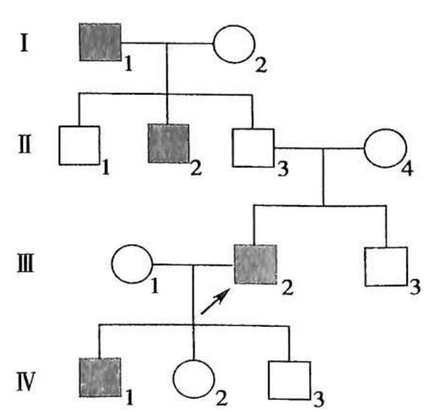


图 4-16 多指(趾)轴后 AⅠ型的系谱

在不规则显性遗传的系谱中，那些携带有显性基因却不表现出相应表型的个体称为顿挫型(forme fruste)，在系

谱中由于顿挫型的存在可以出现隔代遗传(skipped generation)的现象。顿挫型本身虽然不表现出显性性状,但他们却可以把显性基因传递下去,使后代具有该显性性状。显性基因不能表达的原因还不清楚,生物体的内外环境对基因表达所产生的影响和不同个体所具有的不同遗传背景可能是引起不规则显性的重要因素。

五、表 现 度

表现度(expressivity)是指在不同遗传背景和环境因素的影响下,相同基因型的个体在性状或疾病的表现程度上产生的差异。

例如,常染色体显性遗传的成骨发育不全Ⅰ型(OMIM: 166200),主要症状有多发性骨折、蓝色巩膜、传导性或混合性耳聋。由于表现度的不同,轻症患者只表现出蓝色巩膜;重症患者可表现出早发、频发的骨折,耳聋和牙本质发育不全等症状。在一个家庭中即可看到不同患者受累器官的差异及严重程度的不同,称为表现度不一致。

多指(趾)症也是一种常染色体显性遗传病,不同的杂合子(*Aa*)患者可以表现为多指(趾)的数目不同,或多出的指(趾)的长短程度不同。而这些差异既可出现在不同个体身上,也可出现在同一个体的不同部位。

外显率与表现度是两个不同的概念,其根本的区别在于外显率阐明了基因表达与否,是个"质"的问题;而表现度要说明的是在基因表达前提下的表现程度如何,是个"量"的问题。

六、基因的多效性

基因的多效性(pleiotropy)是指一个基因可以决定或影响多个性状。在个体的发育过程中,很多生理生化过程都是互相联系、互相依赖的。基因的作用是通过控制新陈代谢的一系列生化反应而影响到个体发育的方式,从而决定性状的形成。因此,一个基因的改变可能直接影响其他生化过程的正常进行,从而引起其他性状发生相应改变。例如,Marfan 综合征是一种全身性结缔组织病,患者既有身材瘦高、四肢细长、手足关节松弛、指(趾)纤细呈蜘蛛指(趾)样等骨骼系统异常,晶状体异位、近视等症状,还有二尖瓣功能障碍、主动脉扩张、主动脉瘤等心血管系统畸形。

造成基因多效性的原因,可从两个方面进行分析,一是基因通过转录和翻译形成的产物(蛋白质或酶)直接或间接控制或影响了不同组织和器官的代谢功能,即所谓的初级效应,如镰状细胞贫血症由于存在异常血红蛋白(HbS)引起红细胞形状异常,这是初级效应;二是在基因初级效应的基础上通过连锁反应引起的一系列次级效应,如镰状红细胞使血液黏滞度增加、局部血流停滞、各组织器官的血管梗死、组织坏死,导致各种临床表现,即是初级效应后引起的次级效应。

七、遗传异质性

与基因多效性相反,遗传异质性(genetic heterogeneity)是指一种遗传性状可以由多个不同的遗传改变所引起。遗传异质性又可分为基因座异质性和等位基因异质性。

基因座异质性是指同一遗传病是由不同基因座的基因突变引起的,如先天性聋哑有常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传和 X 连锁隐性遗传 3 种遗传方式。属于常染色体隐性遗传的有 35 个基因座位,占病例总数的 68%。因此,常可见到 2 个先天性聋哑患者婚配后生出并不聋哑的孩子,就是由于父母的聋哑基因不在同一基因座位所致,即一个亲代的基因型为 *AAbb*,另一个亲代的基因型为 *aaBB*,两个亲代都是某一基因座的纯合子患者,但他们子女的基因型为 *AaBb*,在两个基因座上均为杂合子,故表型正常。

笔记

等位基因异质性是指某一遗传病是由同一基因座上的不同突变引起的,如 β 地中海贫血,

既可能是由于β珠蛋白基因点突变导致的RNA加工障碍或转录调控区改变引起的，也可能是由于β珠蛋白基因缺失引起的。

八、同一基因可产生显性或隐性突变

目前的研究已发现同一基因的不同突变可引起显性或隐性遗传病。如定位于11p15.4的β珠蛋白基因127位密码子的突变使β链的127位氨基酸从正常的谷氨酰胺变成了脯氨酸，从而形成Hb Houston(OMIM：141900.0319)，导致β^+-Houston-地中海贫血，其遗传方式为常染色体显性遗传；β珠蛋白基因26位密码子的突变，则使β链的26位氨基酸从正常的谷氨酸变成了赖氨酸，形成Hb E(OMIM：141900.0071)，导致β^+-E-地中海贫血，其遗传方式为常染色体隐性遗传。类似的例子还有许多(表4-6)。

表4-6 同一基因可产生显性或隐性突变的例子

基因名称(染色体定位)	常染色体显性病例	常染色体隐性病例
甲状腺激素β受体(*THRB*；3p24.2)	全身性甲状腺素抗性(*THRB*，Ala234Thr)(MIM 190160.0017)	全身性甲状腺素抗性(*THRB*，Val458Ala)(MIM 190160.0035)
胶原蛋白Ⅶ型(*COL7A1*；3p21.31)	营养不良型大疱性表皮松解(*COL7A1*，Gly2040Ser)(MIM 120120.0002)	营养不良型大疱性表皮松解(*COL7A1*，Tyr311TER)(MIM 120120.0005)
视紫红质(*RHO*；3q22.1)	视网膜色素变性-4(*RHO*，Pro23His)(MIM 180380.0001)	视网膜色素变性-4(*RHO*，Glu249TER)(MIM 180380.0023)
骨骼肌氯离子通道-1(*CLCN1*；7q34)	先天性肌强直病(*CLCN1*，Gly230Glu)(MIM 118425.0002)	先天性肌强直病(*CLCN1*，Phe413Cys)(MIM 118425.0001)
血小板糖蛋白Ⅰbα亚基(*GP1BA*；17p13.2)	Bernard-Soulier综合征A型(*GP1BA*，Leu57Phe)(MIM 606672.0004)	Bernard-Soulier综合征A型(*GP1BA*，Trp343TER)(MIM 606672.0001)
胰岛素受体(*INSR*；19p13.2)	胰岛素抗性糖尿病伴黑棘皮病(*INSR*，Ala1134Thr)(MIM 147670.0008)	胰岛素抗性糖尿病伴黑棘皮病(*INSR*，Arg735Ser)(MIM 147670.0004)
烟碱型乙酰胆碱受体ε亚基(*CHRNE*；17p13.2)	先天性慢通道肌无力综合征(*CHRNE*，Leu221Phe)(MIM 100725.0010)	先天性慢通道肌无力综合征(*CHRNE*，Leu78Pro)(MIM 100725.0009)
生长激素-1(*GH-1*；17q23.3)	生长激素缺乏症Ⅱ型(*GH-1*，EX3Del)(MIM 139250.0017)	生长激素缺乏症ⅠA型(*GH-1*，Trp20TER)(MIM 139250.0002)
Von Willebrand因子(*VWF*；12p13.31)	血管性血友病ⅡD型(*VWF*，Cys2010Arg)(MIM 193400.0024)	常染色体隐性遗传血友病A(*VWF*，Thr28Met)(MIM 193400.0011)

九、遗传早现

遗传早现是指一些遗传病(通常为显性遗传病)在连续几代的遗传过程中，发病年龄逐代提前和(或)病情严重程度逐代增加的现象。例如，脊髓小脑性共济失调Ⅰ型是一种常染色体显性遗传病，本病多在30~40岁发病，临床表现为步态不稳、行走困难、语言不清、吞咽困难、上肢共济失调、摇头和舞蹈样动作等。图4-17显示的是一个脊髓小脑性共济失调Ⅰ型的系谱，可见$Ⅰ_1$在42岁开始发病，$Ⅱ_2$发病年龄为39岁，第三代发病年龄在24~38岁之间，而$Ⅳ_1$在23岁就已发病。本病的致病基因*ATXN1*定位于6p22.3，发病原因是其外显子中存在的三核苷酸$(CAG)_n$重复存在着动态突变。正常人的CAG重复19~38次，患者的CAG重复40~81次。重复次数越多，患者发病年龄越早、病情越严重。另外，在Huntington舞蹈症、*Fra* X综合征等遗传病的家系分析中，都可以发现这种遗传早现。

笔记

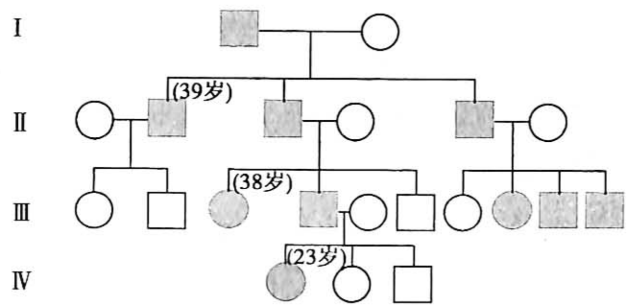


图 4-17　脊髓小脑性共济失调Ⅰ型的系谱
图中：患者右上角数字示发病年龄

十、遗传印记

遗传印记(genetic imprinting)是指一个个体来自双亲的某些同源染色体或等位基因存在着功能上的差异，即不同性别的亲代传给子代的同一染色体或等位基因发生改变时，可以引起不同的表型形成，这种现象也称为基因组印记(genomic imprinting)或亲代印记(parental imprinting)。例如，Huntington 舞蹈症的致病基因如果经母亲传递，则其子女的发病年龄与母亲的发病年龄一样；如果经父亲传递，则其子女的发病年龄比父亲的发病年龄有所提前。

遗传印记发生在哺乳动物的配子形成期，并持续影响下一代个体的一生。但遗传印记仅仅影响基因的表达，不是一种永久性的改变，而是一种可逆的基因失活形式，它不会改变基因组 DNA 的序列组成，一般在下一代配子形成时，旧的印记将被消除，并按下一代个体的性别形成新的印记。

十一、从性遗传

从性遗传(sex-influenced inheritance)是指位于常染色体上的基因，由于受到性别的影响而显示出男女表型分布比例的差异或基因表达程度的差异。例如，雄激素性秃发 1 型属于常染色体显性遗传，男性秃顶明显多于女性。男性杂合子(*Aa*)即会出现秃顶，表现为从头顶中心向周围扩展的进行性、弥漫性、对称性脱发，仅枕部及两侧颞部保留头发；而女性杂合子(*Aa*)仅表现为头发稀疏而不会表现秃顶症状。出现这种情况是因为雄激素性秃发(*AGA1*)基因的表达会受到体内雄性激素的影响。如果带有 *AGA1* 基因的女性，体内雄性激素水平升高也可出现秃顶的症状。

十二、限性遗传

限性遗传(sex-limited inheritance)是指位于常染色体上的基因，由于基因表达的性别限制，只在一种性别表现，而在另一种性别则完全不能表现，但这些基因均可传给下一代。限性遗传可能主要是由于男女性在解剖学结构上的差异所致，也可能受性激素分泌方面的性别差异限制，故只在某一性别中发病，如女性的子宫阴道积水、男性的前列腺癌等。

十三、X 染色体失活

Lyon 假说认为女性的两条 X 染色体在胚胎发育早期就有一条随机失活，即为 X 染色体失活(X-chromosome inactivation)，或称为 Lyon 化(lyonization)，因此女性体细胞的两条 X 染色体只有一条在遗传上是有活性的。

对于 X 连锁遗传病来说，男性为半合子，其全身体细胞都为突变型，因此病情会很重。而对于女性杂合子，随机 Lyon 化会导致女性体内部分体细胞中带有显性基因的 X 染色体失活，另

笔记

一部分是带有隐性基因的X染色体失活，这样在X连锁显性遗传病中，女性杂合子患者的病症往往较男性患者轻，且表现程度不一；在X连锁隐性遗传病中，可能有女性杂合子会表现出某些较轻的临床症状，这种现象称为显示杂合子(manifesting heterozygote)，如部分女性血友病A携带者会出现凝血时间延长的现象。

十四、生殖腺嵌合

生殖腺嵌合(gonadal/germline mosaicism)是一个个体的生殖腺细胞不是纯合的而是嵌合体。生殖腺嵌合产生的一个常见原因是异源嵌合体，即两个精子分别与两个卵细胞受精后发生了融合，结果导致该个体的生殖腺成为由两种不同基因型的细胞群组成的嵌合体；另外，生殖腺细胞突变也可导致生殖腺嵌合的产生，即在胚胎发育过程中，某个未来的生殖腺细胞发生突变，结果导致该个体的生殖腺细胞成为嵌合体。

生殖腺嵌合在遗传病中是一个很重要的问题，如在某些X连锁隐性遗传的DMD家系中会出现这样的情况，基因检测显示患儿的母亲并非携带者，但该母亲却又生出第二个DMD患儿，这时就要考虑到生殖腺嵌合。

由于胚胎发育的初级阶段生殖腺细胞就与其他体细胞隔离开了，所以隔离后的生殖腺细胞发生突变，可能会影响到生殖细胞(卵细胞或精子)，但不会影响到通常做DNA测试的体细胞。因此尽管患儿双亲的表型是正常的，遗传检测也查不到DNA缺陷，但还是有可能生出多个患有相同遗传病的患儿。

十五、拟 表 型

由于环境因素的作用使个体产生的表型恰好与某一特定基因所产生的表型相同或相似，这种由环境因素引起的表型称为拟表型(phenocopy)，或称表型模拟。例如常染色体隐性遗传的先天性聋哑，与由于使用氨基糖苷类药物引起的聋哑，都有相同的聋哑表型，这种由于药物引起的聋哑即为拟表型。拟表型是由于环境因素的影响所致，并非生殖细胞中基因本身的改变引起。因此，这种聋哑并不遗传给后代。

(陈 峰)

第五章　多基因疾病的遗传

第四章中叙述的性状或疾病，如短指(趾)症 A1 型、眼皮肤白化病ⅠA 型、血友病 A 等，主要受一对基因的控制，这些性状称为单基因性状，又称为质量性状，所影响的疾病称为单基因遗传病，其遗传方式为单基因遗传，表现出孟德尔遗传规律，这类遗传病的群体患病率很低，一般在 1/10 000 以下，环境因素对性状表现程度的影响一般很小。自然界还有一些性状或疾病，如身高、血压、哮喘等，是由多对基因共同决定的，这些性状称为多基因性状，又称为数量性状，所影响的疾病称为多基因遗传病，其遗传方式为多基因遗传(polygenic inheritance)或多因子遗传(multifactorial inheritance，MF)，不符合孟德尔遗传规律，这类遗传病的群体患病率较高，一般在 0.1%~1% 之间，少数疾病可更高，而且环境因素对性状的表现程度影响较大。据报道，人群中 15%~20% 的个体受累于多基因病。

在多基因性状中，每一对控制基因的作用是微小的，其贡献率较低，故称这些基因为微效基因(minor gene)。但多对基因的作用积累之后，可以形成一个明显的表型效应，这种现象称为累加效应(additive effect)，因而这些基因也称累加基因(additive gene)，这些基因相互之间没有显隐性之分，也就是说是共显的。多基因性状或疾病往往受环境影响较大，因此这类性状也称为复杂性状，这类疾病也就称为复杂疾病(complex disease)。近年来的研究发现，微效基因所发挥的作用或者说贡献率并不是等同的，可能存在一些起主要作用的所谓主基因(major gene)，主基因有可能存在显、隐性关系。

第一节　数量性状的多基因遗传

一、数量性状与质量性状

在单基因遗传中，基因型和表型之间的对应关系较为明显，因此这一性状的变异在群体中的分布往往是不连续的，可以明显地分为 2~3 群(图 5-1)，所以单基因遗传的性状也称质量性状(qualitative character)。

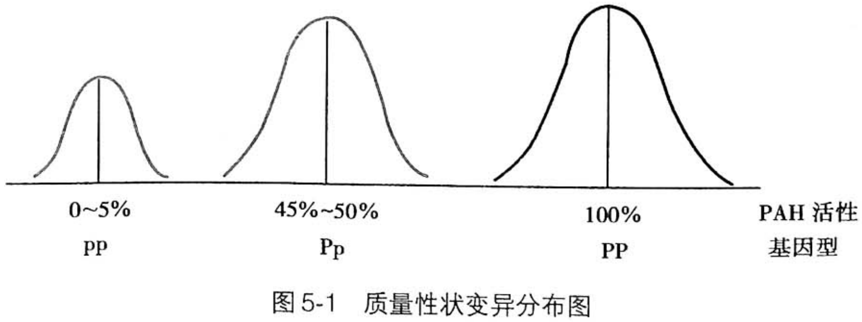


图 5-1　质量性状变异分布图

多基因遗传性状的变异在群体中的分布是连续的，只有一个峰，因此就会有一平均值。不同个体间的差异只是量的变异，临近的两个个体间的差异很小，因此这类性状称为数量性状(quantitative character)。例如，人的身高、智能、血压等。如果随机调查任何一个群体的身高，则极矮和极高的个体只占少数，大部分个体接近平均身高，而且呈现由矮向高逐渐过渡，将此身高变异分布绘成曲线，该曲线往往表现出正态分布(图 5-2)。

笔记

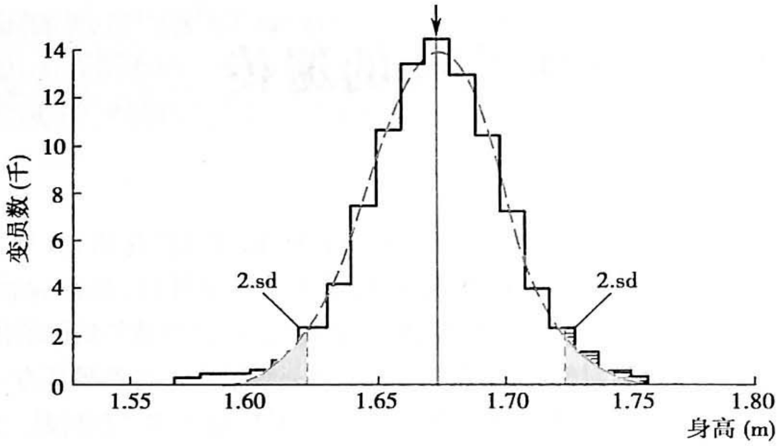


图 5-2 数量性状（人身高）变异分布图

二、数量性状的多基因遗传

数量性状是由许多数目不详、作用微小的共显性的微效基因控制的，那么，它是如何影响性状或疾病的呢？现以人的身高性状为例来分析数量性状形成的遗传机制。

假设有三对非连锁的基因控制人类的身高，它们分别是 AA′、BB′、CC′。这三对基因中 A、B、C 较 A′、B′、C′ 对身高有增强作用，各可在平均身高（165cm）基础上增加 5cm，故基因型 AABBCC 个体为高身材个体（195cm）；而它们的等位基因 A′、B′、C′ 则各在身高平均值的基础上减低 5cm，故基因型 A′A′B′B′C′C′ 个体为矮身材个体（135cm），介于这两者之间的基因取决于 A、B、C 和 A′、B′、C′ 之间的组合。假如亲代为一高身材（195cm）个体（AABBCC）与一矮身材（135cm）个体（A′A′B′B′C′C′）婚配，则子 1 代将为杂合的基因型，即 AA′BB′CC′，呈中等身材（165cm）。假设相同基因型的子 1 代个体间进行婚配，则这三对非连锁基因按分离律和自由组合律，可产生 8 种精子或卵子，精卵随机结合可产生 64 种基因型，将各基因型按高矮数目分组，可以归并成 7 组：即 6′0（表示有 6 个均带 ′ 的身高降低基因，0 个不带 ′ 的身高增高基因）、5′1、4′2、3′3、2′4、1′5、0′6，它们的频数分布分别为 1、6、15、20、15、6、1（表 5-1）。再将这 7 组基因型组合频数分布做成柱形图，以横坐标为组合类型，纵坐标为频数，各柱形顶端连接成一线，即得到近似于正态分布的曲线（图 5-3）。195cm、165cm、135cm 的依据是什么？

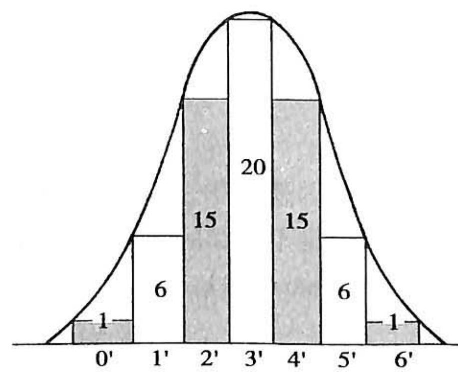


图 5-3 子 2 代身高变异分布图

表 5-1 人身高三对基因遗传的基因组合

配子	ABC	A′BC	AB′C	ABC′	A′B′C	AB′C′	A′BC′	A′B′C′
ABC	AABBCC	AA′BBCC	AABB′CC	AABBCC′	AA′BB′CC	AABB′CC′	AA′BBCC′	AA′BB′CC′
A′BC	AA′BBCC	A′A′BBCC	AA′BB′CC	AA′BBCC′	A′A′BB′CC	AA′BB′CC′	A′A′BBCC′	A′A′BB′CC′
AB′C	AABB′CC	AA′BB′CC	AAB′B′CC	AABB′CC′	AA′B′B′CC	AAB′B′CC′	AA′BB′CC′	AA′B′B′CC′
ABC′	AABBCC′	AA′BBCC′	AABB′CC′	AABBC′C′	AA′BB′CC′	AABB′C′C′	AA′BBC′C′	AA′BB′C′C′
A′B′C	AA′BB′CC	A′A′BB′CC	AA′B′B′CC	AA′BB′CC′	A′A′B′B′CC	AA′B′B′CC′	A′A′BB′CC′	A′A′B′B′CC′
AB′C′	AABB′CC′	AA′BB′CC′	AAB′B′CC′	AABB′C′C′	AA′B′B′CC′	AAB′B′C′C′	AA′BB′C′C′	AA′B′B′C′C′
A′BC′	AA′BBCC′	A′A′BBCC′	AA′BB′CC′	AA′BBC′C′	A′A′BB′CC′	AA′BB′C′C′	A′A′BBC′C′	A′A′BB′C′C′
A′B′C′	AA′BB′CC′	A′A′BB′CC′	AA′B′B′CC′	AA′BB′C′C′	A′A′B′B′CC′	AA′B′B′C′C′	A′A′BB′C′C′	A′A′B′B′C′C′

笔记

上述例子忽略了环境因素对人身高产生的影响，还假设了所有影响身高的基因贡献率相同。事实上人的身高除受遗传因素影响外，还受到各种环境因素的影响，如营养、运动，甚至空气、阳光等。此外，控制身高各基因的贡献率也不尽相同。因此子 1 代中也可能出现高于或低于 165cm 的变异，子 2 代中身高个体的分布也不完全吻合表 5-1 和图 5-3。环境因素对某种性状的产生起着或增强或抑制的作用。

从上述身高的例子可以看出，数量性状之所以呈现单峰分布，主要取决于两点：①多对微效基因；②基因随机组合。虽然基因没有显隐性之分，但存在着“作用方向”问题，也就是说当平均值设为 0 时，基因作用就存在“正向”和“负向”；在单基因遗传中，显性基因 *A* 有可能“掩盖了”隐性基因 *a* 作用，而多基因遗传中 *A* 并不是“掩盖了”*A'* 的作用，而是与 *A'* 共同决定性状，虽然两者的作用方向是相反的。

从上述身高的例子还可以看出，多基因遗传中，虽然性状的遗传规律不符合孟德尔定律，但每一对基因的遗传方式仍符合孟德尔定律，即分离和自由组合。对于某一个数量性状而言，每个个体的控制基因数量是基本相同的，但各型基因的比例是不同的，因而造成性状具有差异性。

一般说来，决定数量性状的基因远不止 3 对，而且许多研究也显示每个基因的作用也并非相等。另外上例中假设每对基因只有两种类型，而实际上可能存在着更多种类型，因而对性状的影响更加复杂，加上环境因素的影响，数量性状的复杂性就更高。

1926 年，由英国著名的科学家 Galton 提出了“平均值的回归”理论。他通过测量 204 对双亲和他们的 928 名成年女子身高获此结论：如果双亲身高平均值高于群体平均值，子女平均值就低于其双亲平均值，而接近群体身高平均值；如果双亲身高平均值低于群体平均值，则子女身高高于其双亲平均值，而接近群体身高平均值。这就是说，数量性状在遗传过程中子代将向群体的平均值靠拢，这就是回归现象。这种现象也表现于其他相似的数量性状。回归现象对理解多基因遗传病遗传特点有着重要的指导意义。

第二节　疾病的多基因遗传

一、易患性与发病阈值

在多基因遗传病中，遗传基础是由多基因构成的，它部分决定了个体发病的风险。这种由遗传基础决定一个个体患病的风险称为易感性（susceptibility）。由于环境对多基因遗传病产生较大影响，因此学术界将遗传因素和环境因素共同作用决定个体患某种遗传病的风险称为易患性（liability）。也就是说易感性 + 环境因素 = 易患性。在相同环境下不同个体产生的差异，可以认为是由不同的易感性造成的，也就是说是基因差异造成的。一般群体中，易患性很高或很低的个体都很少，大部分个体都接近平均值。因此，群体中的易患性变异也呈正态分布。但在一定的环境条件下，易感性高低可代表易患性高低。当一个个体易患性高到一定限度时，就可能发病。这种由易患性所导致的多基因遗传病发病最低限度称为发病阈值（threshold）。阈值将连续分布的易患性变异分为两部分：正常群体和患病群体（图 5-4）。因此，多基因遗传病又属于阈值相关疾病，阈值是易患性变异的某一点，在一定条件下，阈值代表患病所必需的、最低的易患基因的数量。

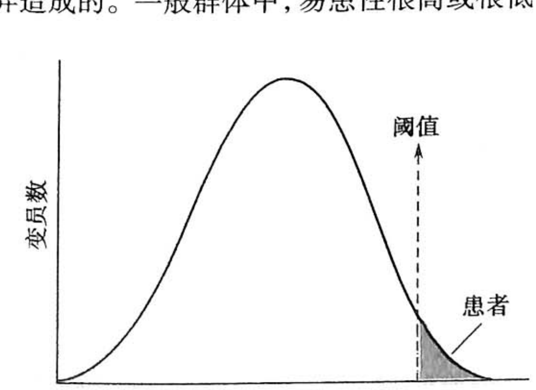


图 5-4　群体易患性变异分布图

笔记

某一个体的易患性高低无法测量，但是，一个群体的易患性平均值可以从该群体的患病率做出估计。利用正态分布平均值（或均值 μ）与标准差（δ）之间已知关系，可由患病率估计群体的发病阈值与易患性平均值之间的距离，该距离是以正态分布的标准差作为衡量单位。已知正态分布曲线下的总面积为 100%，据此可推算得到均数加减某个标准差的范围内，曲线与横轴之间所包括面积占曲线下总面积的比例。多基因遗传病的群体易患性呈正态分布，因此，它必然具有正态分布的特征，从图 5-5 中可以得到以下关系：① μ±1δ（以平均值 μ 为 0，左右 1 个标准差）范围内的面积占正态分布曲线下的总面积的 68.28%，此范围以外的面积占 31.72%，左右侧各占约 16%；② μ±2δ 范围内的面积占正态分布曲线下的总面积的 95.46%，此范围以外的面积占 4.54%，左右侧各占约 2.3%；③ μ±3δ 范围内的面积占正态分布曲线下的总面积的 99.74%，此范围以外的面积占 0.26%，左右侧各占约 0.13%。

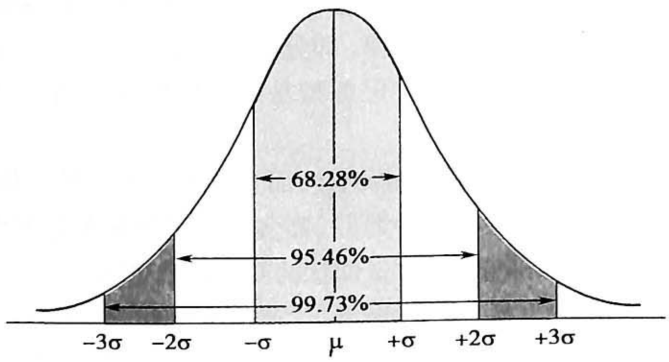


图 5-5　正态分布曲线中 μ 与 δ 关系

多基因遗传病易患性正态分布曲线下的面积代表总人群，其易患性超过阈值的那部分面积为患者所占的百分数，即患病率。所以人群中某一种多基因遗传病的患病率即为超过阈值的那部分面积。从其患病率就可以得出阈值距离均数有几个标准差，这只要查阅正态分布表即可（表 5-2）。易患性正态分布曲线右侧尾部的面积代表患病率。例如，冠心病的群体患病率为 2.3%~2.5%，其阈值与易患性平均值距离约 2δ；而先天性畸形足的群体患病率仅为 0.13%，其阈值与易患性平均值距离约 3δ。

可见，一种多基因病的易患性的平均值与阈值越近，表明易患性高，阈值低，群体患病率高；相反，易患性的平均值与阈值越远，表明易患性低，阈值高，群体患病率低（图 5-6）。

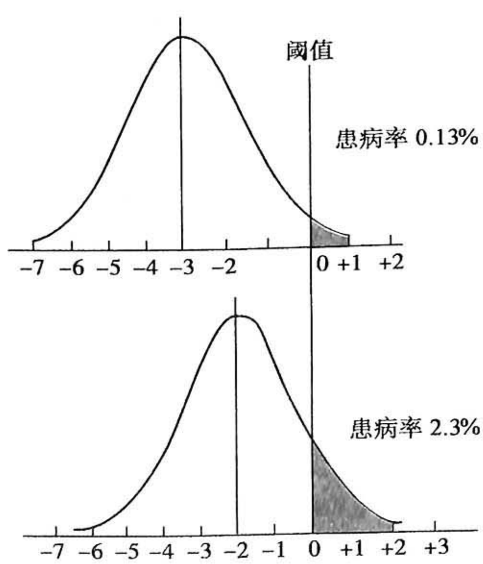


图 5-6　易患性的平均值和阈值距离与患病率关系

笔记

Characteristics of Multifactorial Inheritance

1. Although the disorder is obviously familial, there is no distinctive pattern of inheritance within a single family.

2. The risk to first-degree relatives, determined from family studies, is approximately the square root of the population risk.

As a consequence, the lower the population incidence, the greater the relative increase in risk for first-degree relatives. However, only rather large differences in population frequency make an appreciable difference to recurrence risk.

3. The risk is sharply lower for second-degree than for first-degree relatives, but it declines less rapidly for more remote relatives.

This characteristic distinguishes multifactorial inheritance from autosomal dominant inheritance, in which the risk drops by half with each step of more distant relationship. It is also different from the autosomal recessive pattern, in which virtually no relatives other than sibs are at risk.

4. The recurrence risk is higher when more than one family member is affected.

Multiple cases suggest that the liability is high in that particular family. In contrast, for single-gene traits the risk to the next child remains unchanged even after two, three, or more affected children have been born.

5. The more severe the malformation, the greater the recurrence risk.

More severely affected patients, and their relatives, have greater liability.

6. If a multifactorial trait is more frequent in one sex than in the other, the risk is higher for relatives of patients of the less susceptible sex.

An affected person of the less susceptible sex is likely to have a higher liability, and thus any relative has a greater risk of being affected.

7. If the concordance rate in DZ twins is less than half the rate in MZ twins, the trait cannot be autosomal dominant, and if it is less than a quarter of the MZ rate, it cannot be autosomal recessive.

The concordance rate for non-insulin-dependent diabetes mellitus(NIDDM)is close to 100 percent in MZ twins but only about 10% in DZ pairs; at first glance the MZ data support a single-gene model with complete penetrance, but the low concordance rate in DZ twins contradicts this impression, and further studies have supported the conclusion that NIDDM has complex etiology.

8. An increased recurrence risk when the parents are consanguineous suggests that multiple factors with additive effects may be involved.

For multifactorial traits, the risk to subsequent sibs increased when the parents are consanguineous. This is in contrast to autosomal recessive inheritance; although parental consanguinity usually indicates a high probability of autosomal recessive inheritance, the recurrence risk(1/4)is the same whether the parents are consanguineous or not.

笔记

二、遗传率及其估算

多基因遗传病是遗传因素和环境因素共同作用所致。这其中，遗传因素的作用大小可用遗传率来衡量。遗传率(heritability)是在多基因疾病形成过程中，遗传因素的贡献大小。遗传率愈大，表明遗传因素的贡献愈大。如果一种疾病完全由遗传因素所决定，遗传率就是100%；如果完全由环境所决定，遗传率就是0，这两种极端情况是极少见的。某些疾病的遗传率较高，可达70%~80%，这表明在决定疾病易患性变异上，遗传因素发挥了较大的作用，相对环境因素的作用较小；某些疾病的遗传率较小，仅为30%~40%，这表明在决定疾病易患性变异上，环境因素发挥了较大作用，相对遗传因素的作用较小。一般说来，遗传率越低的性状或疾病，家族聚集现象越不明显。

计算人类多基因遗传病遗传率的高低在临床实践上有重要意义，传统的计算方法主要有两种，即Falconer公式和Holzinger公式。

(一) Falconer公式

Falconer公式(Falconer method)是根据先证者亲属的患病率与遗传率有关而建立的。亲属患病率越高，遗传率越大，所以可通过调查先证者亲属患病率和一般人群的患病率，算出遗传率(h^2或H)。

$$h^2 = b/r \tag{5-1}$$

(5-1)式中，h^2为遗传率；b为亲属易患性对先证者易患性的回归系数；r为亲缘系数。

当已知一般人群的患病率时，用下式计算回归系数：

$$b = \frac{X_g - X_r}{a_g} \tag{5-2}$$

当缺乏一般人群的患病率时，可设立对照组，调查对照组亲属的患病率，用下式计算回归系数：

$$b = \frac{p_c(X_c - X_r)}{a_r} \tag{5-3}$$

在(5-2)和(5-3)式中，X_g为一般群体易患性平均值与阈值之间的标准差数；X_c为对照组亲属中的易患性平均值与阈值之间的标准差数；X_r为先证者亲属易患性平均值与阈值之间的标准差数；a_g为一般群体易患性平均值与一般群体中患者易患性平均值之间的标准差数(图5-7)；a_r为先证者亲属易患性平均值与先证者亲属中患者易患性平均值之间的标准差数；q_g为一般群体患病率；q_c为对照亲属患病率，$p_c = 1 - q_c$；q_r为先证者亲属患病率。

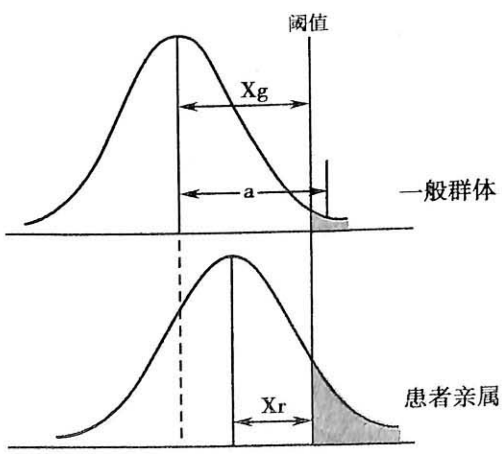


图5-7　一般群体和患者亲属易患性平均值的比较

X_g、X_r、a_g 和 a_r 均可由一般群体患病率、对照亲属患病率和先证者亲属患病率查 Falconer 表（表 5-2）得到。

在亲属系数中，一级亲属指一个人与其双亲、子女和同胞之间，其基因有 1/2 的可能性是相同的；二级亲属指一个人与其叔、伯、姑、舅、姨、祖父母和外祖父母之间，其基因有 1/4 的可能性是相同的；三级亲属指一个人与其表兄妹、堂兄妹、曾祖父母之间，其基因有 1/8 的可能性是相同的。

例如，有人调查先天性房间隔缺损在一般群体中的患病率为 1/1000（0.1%），在 100 个先证者的家系中调查，先证者的一级亲属共有 669 人（双亲 200 人，同胞 279 人，子女 190 人），其中有 22 人发病，依次求得先证者一级亲属的患病率为 22/669 × 100% = 3.3%（q_r），然后查 Falconer 表。按群体患病率查得 X_g 和 a_g，再根据亲属患病率查得 X_r 和 a_r，然后代入公式（5-2）求出 b 值。

$$b=\frac{X_g-X_r}{a_g}=\frac{3.090-1.838}{3.367}=0.37$$

将 b 值代入公式（5-1）：

$$h^2=b/r=0.37/0.5=0.74=74\%$$

以上计算结果表明，遗传因素对先天性房间隔缺损发生的贡献为 74%，经显著性检验该遗传率有统计学意义。

在缺乏一般人群患病率数据时，可选择与病例组匹配的对照组，调查对照组亲属的患病率，用先证者亲属和对照亲属的患病率计算遗传率。对江苏启东肝癌的调查发现，肝癌患者一级亲属 6591 人中，有 359 人发病，其患病率为 5.45%（q_r）；在年龄和性别均与患者相应的无病对照者的 5227 名一级亲属中，有 54 人患肝癌，患病率 $q_c=0.0103=1.03\%$。$p_c=1-q_c=0.9897$，分别查得 X_r、X_c 和 a_r、a_c，然后代入公式（5-3）求出 b 值。

$$b=\frac{p_c(X_c-X_r)}{a_c}=\frac{0.9897(2.315-1.603)}{2.655}=0.2654$$

将 b 值代入公式（5-1）：

$$h^2=b/r=0.2654/0.5=0.531=53.1\%$$

以上计算结果表明，遗传因素对肝癌发生的贡献超过 50%，经显著性检验该遗传率有统计学意义。

（二）Holzinger 公式

Holzinger 公式（Holzinger formula）（1929）是根据遗传率越高的疾病，同卵双生的患病一致率与二卵双生患病一致率相差越大而建立的。

同卵双生（monozygotic twin，MZ）是由一个受精卵形成的一对双生子，他们的遗传基础理论上是完全相同的，其个体差异主要由环境决定；二卵双生（dizygotic twin，DZ）是由两个受精卵形成的一对双生子，相当于同胞，因此他们的个体差异由遗传基础和环境因素共同决定。

所谓患病一致率是指双生子中一个患某种疾病，另一个也患同样疾病的频率。

$$h^2=\frac{C_{MZ}-C_{DZ}}{100-C_{DZ}} \tag{5-4}$$

（5-4）式中，CMZ 为同卵双生子的同病率；CDZ 为二卵双生子的同病率。

例如，对躁狂抑郁性精神病的调查表明，在 15 对同卵双生子中，共同患病的有 10 对；在 40 对二卵双生子中，共同患病的有 2 对。依此来计算同卵双生子的同病率为 67%，二卵双生子的

表 5-2 正态分布的 X 和 a 值表(Falconer 表)

q%	X	a	q%	X	a	q%	X	a	q%	X	a
0.01	3.719	3.960	0.55	2.543	2.862	1.09	2.294	2.646	1.63	2.137	2.495
0.02	3.540	3.790	0.56	2.536	2.856	1.10	2.290	2.633	1.64	2.135	2.493
0.03	3.432	3.687	0.57	2.530	2.850	1.11	2.287	2.630	1.65	2.132	2.491
0.04	3.353	3.613	0.58	2.524	2.845	1.12	2.283	2.627	1.66	2.130	2.489
0.05	3.291	3.554	0.59	2.518	2.839	1.13	2.280	2.624	1.67	2.127	2.486
0.06	3.239	3.507	0.60	2.512	2.834	1.14	2.277	2.621	1.68	2.125	2.484
0.07	3.195	3.464	0.61	2.506	2.829	1.15	2.273	2.618	1.69	2.122	2.482
0.08	3.156	3.429	0.62	2.501	2.823	1.16	2.270	2.615	1.70	2.120	2.480
0.09	3.121	3.397	0.63	2.495	2.818	1.17	2.267	2.612	1.71	2.118	2.478
0.10	3.090	3.367	0.64	2.489	2.813	1.18	2.264	2.609	1.72	2.115	2.476
0.11	3.062	3.341	0.65	2.484	2.808	1.19	2.260	2.606	1.73	2.113	2.474
0.12	3.036	3.317	0.66	2.478	2.803	1.20	2.257	2.603	1.74	2.111	2.472
0.13	3.012	3.294	0.67	2.473	2.798	1.21	2.254	2.600	1.75	2.108	2.470
0.14	2.989	3.273	0.68	2.468	2.797	1.22	2.251	2.597	1.76	2.106	2.467
0.15	2.968	3.253	0.69	2.462	2.789	1.23	2.248	2.594	1.77	2.104	2.465
0.16	2.948	3.234	0.70	2.457	2.784	1.24	2.244	2.591	1.78	2.101	2.463
0.17	2.929	3.217	0.71	2.452	2.779	1.25	2.241	2.589	1.79	2.099	2.461
0.18	2.911	3.201	0.72	2.447	2.775	1.26	2.238	2.586	1.80	2.097	2.459
0.19	2.894	3.185	0.73	2.442	2.770	1.27	2.235	2.583	1.81	2.095	2.457
0.20	2.878	3.170	0.74	2.437	2.766	1.28	2.232	2.580	1.82	2.092	2.455
0.21	2.863	3.156	0.75	2.432	2.761	1.29	2.229	2.578	1.83	2.090	2.453
0.22	2.848	3.142	0.76	2.428	2.757	1.30	2.226	2.575	1.84	2.088	2.451
0.23	2.834	3.129	0.77	2.423	2.753	1.31	2.223	2.572	1.85	2.086	2.449
0.24	2.820	3.117	0.78	2.418	2.748	1.32	2.220	2.570	1.86	2.084	2.447
0.25	2.807	3.104	0.79	2.414	2.744	1.33	2.217	2.567	1.87	2.081	2.445
0.26	2.794	3.093	0.80	2.409	2.740	1.34	2.214	2.564	1.88	2.079	2.444
0.27	2.782	3.081	0.81	2.404	2.736	1.35	2.211	2.562	1.89	2.077	2.442
0.28	2.770	3.070	0.82	2.400	2.732	1.36	2.209	2.559	1.90	2.075	2.440
0.29	2.759	3.060	0.83	2.395	2.728	1.37	2.206	2.557	1.91	2.073	2.438
0.30	2.748	3.050	0.84	2.391	2.724	1.38	2.203	2.554	1.92	2.071	2.436
0.31	2.737	3.040	0.85	2.387	2.720	1.39	2.200	2.552	1.93	2.068	2.434
0.32	2.727	3.030	0.86	2.382	2.716	1.40	2.197	2.549	1.94	2.066	2.432
0.33	2.716	3.021	0.87	2.378	2.712	1.41	2.194	2.547	1.95	2.064	2.430
0.34	2.706	3.012	0.88	2.374	2.708	1.42	2.192	2.544	1.96	2.062	2.428
0.35	2.697	3.003	0.89	2.370	2.704	1.43	2.189	2.542	1.97	2.060	2.426
0.36	2.687	2.994	0.90	2.366	2.701	1.44	2.186	2.539	1.98	2.058	2.425
0.37	2.678	2.986	0.91	2.361	2.697	1.45	2.183	2.537	1.99	2.056	2.423
0.38	2.669	2.978	0.92	2.357	2.693	1.46	2.181	2.534	2.00	2.054	2.421
0.39	2.661	2.969	0.93	2.353	2.690	1.47	2.178	2.532	2.1	2.034	2.403
0.40	2.652	2.962	0.94	2.349	2.686	1.48	2.175	2.529	2.2	2.014	2.386
0.41	2.644	2.954	0.95	2.346	2.683	1.49	2.173	2.527	2.3	1.995	2.369
0.42	2.636	2.947	0.96	2.342	2.679	1.50	2.175	2.525	2.4	1.977	2.353
0.43	2.628	2.939	0.97	2.338	2.676	1.51	2.167	2.522	2.5	1.960	2.338
0.44	2.620	2.932	0.98	2.334	2.672	1.52	2.165	2.520	2.6	1.943	2.323
0.45	2.612	2.925	0.99	2.330	2.669	1.53	2.162	2.518	2.7	1.927	2.309
0.46	2.605	2.918	1.00	2.326	2.665	1.54	2.160	2.515	2.8	1.911	2.295
0.47	2.597	2.911	1.01	2.323	2.662	1.55	2.157	2.513	2.9	1.896	2.281
0.48	2.590	2.905	1.02	2.319	2.658	1.56	2.155	2.511	3.0	1.881	2.268
0.49	2.583	2.898	1.03	2.315	2.655	1.57	2.152	2.508	3.1	1.866	2.255
0.50	2.576	2.892	1.04	2.312	2.652	1.58	2.149	2.506	3.2	1.852	2.243
0.51	2.569	2.886	1.05	2.308	2.649	1.59	2.147	2.504	3.3	1.838	2.231
0.52	2.562	2.880	1.06	2.304	2.645	1.60	2.144	2.502	3.4	1.825	2.219
0.53	2.556	2.873	1.07	2.301	2.642	1.61	2.142	2.499	3.5	1.812	2.208
0.54	2.549	2.868	1.08	2.297	2.639	1.62	2.139	2.497	3.6	1.799	2.197

笔记

续表

q%	X	a	q%	X	a	q%	X	a	q%	X	a
3.7	1.787	2.186	9.1	1.335	1.799	14.5	1.058	1.572	19.9	0.845	1.403
3.8	1.774	2.175	9.2	1.329	1.794	14.6	1.054	1.568	20.0	0.842	1.400
3.9	1.762	2.165	9.3	1.323	1.789	14.7	1.049	1.565	20.1	0.838	1.397
4.0	1.751	2.154	9.4	1.317	1.784	14.8	1.045	1.561	20.2	0.834	1.394
4.1	1.739	2.144	9.5	1.311	1.779	14.9	1.041	1.558	20.3	0.831	1.391
4.2	1.728	2.135	9.6	1.305	1.774	15.0	1.036	1.554	20.4	0.827	1.389
4.3	1.717	2.125	9.7	1.299	1.769	15.1	1.032	1.551	20.5	0.824	1.386
4.4	1.706	2.116	9.8	1.293	1.765	15.2	1.028	1.548	20.6	0.820	1.383
4.5	1.695	2.106	9.9	1.287	1.760	15.3	1.024	1.544	20.7	0.817	1.381
4.6	1.685	2.097	10.0	1.282	1.755	15.4	1.019	1.541	20.8	0.813	1.378
4.7	1.675	2.088	10.1	1.276	1.750	15.5	1.015	1.537	20.9	0.810	1.375
4.8	1.665	2.080	10.2	1.270	1.746	15.6	1.011	1.534	21.0	0.806	1.372
4.9	1.655	2.071	10.3	1.265	1.741	15.7	1.007	1.531	22.0	0.772	1.346
5.0	1.645	2.063	10.4	1.259	1.736	15.8	1.003	1.527	23.0	0.739	1.320
5.1	1.635	2.054	10.5	1.254	1.732	15.9	0.999	1.524	24.0	0.706	1.295
5.2	1.626	2.046	10.6	1.248	1.727	16.0	0.994	1.521	25.0	0.674	1.271
5.3	1.616	2.038	10.7	1.243	1.723	16.1	0.990	1.517	26.0	0.643	1.248
5.4	1.607	2.030	10.8	1.237	1.718	16.2	0.986	1.514	27.0	0.613	1.225
5.5	1.598	2.023	10.9	1.232	1.714	16.3	0.982	1.511	28.0	0.583	1.202
5.6	1.589	2.015	11.0	1.227	1.709	16.4	0.978	1.508	29.0	0.553	1.180
5.7	1.580	2.007	11.1	1.221	1.705	16.5	0.974	1.504	30.0	0.524	1.159
5.8	1.572	2.000	11.2	1.216	1.701	16.6	0.970	1.501	31.0	0.496	1.138
5.9	1.565	1.993	11.3	1.211	1.696	16.7	0.966	1.498	32.0	0.468	1.118
6.0	1.555	1.985	11.4	1.206	1.692	16.8	0.962	1.495	33.0	0.440	1.097
6.1	1.546	1.978	11.5	1.200	1.688	16.9	0.958	1.492	34.0	0.412	1.075
6.2	1.538	1.971	11.6	1.195	1.684	17.0	0.954	1.489	35.0	0.385	1.058
6.3	1.530	1.964	11.7	1.190	1.679	17.1	0.950	1.485	36.0	0.358	1.039
6.4	1.522	1.957	11.8	1.185	1.675	17.2	0.946	1.482	37.0	0.332	1.020
6.5	1.514	1.951	11.9	1.180	1.671	17.3	0.942	1.479	38.0	0.305	1.002
6.6	1.506	1.944	12.0	1.175	1.667	17.4	0.938	1.476	39.0	0.279	0.984
6.7	1.499	1.937	12.1	1.170	1.663	17.5	0.935	1.473	40.0	0.253	0.966
6.8	1.491	1.931	12.2	1.165	1.659	17.6	0.931	1.470	41.0	0.228	0.948
6.9	1.483	1.924	12.3	1.160	1.655	17.7	0.927	1.467	42.0	0.202	0.931
7.0	1.476	1.918	12.4	1.155	1.651	17.8	0.923	1.464	43.0	0.176	0.913
7.1	1.468	1.912	12.5	1.150	1.647	17.9	0.919	1.461	44.0	0.151	0.896
7.2	1.461	1.906	12.6	1.146	1.643	18.0	0.915	1.458	45.0	0.126	0.880
7.3	1.454	1.899	12.7	1.141	1.639	18.1	0.912	1.455	46.0	0.100	0.863
7.4	1.447	1.893	12.8	1.136	1.635	18.2	0.908	1.452	47.0	0.075	0.846
7.5	1.440	1.887	12.9	1.131	1.631	18.3	0.904	1.449	48.0	0.050	0.830
7.6	1.433	1.881	13.0	1.126	1.627	18.4	0.900	1.446	49.0	0.025	0.814
7.7	1.426	1.876	13.1	1.122	1.623	18.5	0.896	1.443	50.0	0.000	0.798
7.8	1.419	1.870	13.2	1.117	1.620	18.6	0.893	1.440			
7.9	1.412	1.864	13.3	1.112	1.616	18.7	0.889	1.437			
8.0	1.405	1.858	13.4	1.108	1.612	18.8	0.885	1.434			
8.1	1.398	1.853	13.5	1.103	1.608	18.9	0.882	1.431			
8.2	1.392	1.847	13.6	1.098	1.605	19.0	0.878	1.428			
8.3	1.385	1.842	13.7	1.094	1.601	19.1	0.874	1.425			
8.4	1.379	1.836	13.8	1.089	1.597	19.2	0.871	1.422			
8.5	1.372	1.831	13.9	1.085	1.593	19.3	0.867	1.420			
8.6	1.366	1.825	14.0	1.080	1.590	19.4	0.863	1.417			
8.7	1.359	1.820	14.1	1.076	1.586	19.5	0.860	1.414			
8.8	1.353	1.815	14.2	1.071	1.583	19.6	0.856	1.411			
8.9	1.347	1.810	14.3	1.067	1.579	19.7	0.852	1.408			
9.0	1.341	1.804	14.4	1.063	1.575	19.8	0.849	1.405			

笔记

同病率为 5%。代入公式（5-4）中：

$$h^2 = \frac{C_{MZ} - C_{DZ}}{100 - C_{DZ}} = \frac{67 - 5}{100 - 5} = 0.65 = 65\%$$

以上结果表明，在躁狂抑郁性精神病中，遗传因素的贡献为 65%。

一些常见的多基因遗传病的患病率和遗传率见表 5-3。

表 5-3 常见多基因遗传病的群体患病率、先证者一级亲属患病率、性别比和遗传率

疾病	一般群体患病率（%）	患者一级亲属患病率（%）	男/女	遗传率（%）
原发性高血压	4~8	20~30	1	62
哮喘	4	20	0.8	80
消化性溃疡	4	8	1	37
冠心病	2.5	7	1.5	65
精神分裂症	1.0	10	1	80
糖尿病（早发型）	0.2	2~5	1	75
脊柱裂	0.3	4	0.8	60
无脑儿	0.2	2	0.4	60
唇裂±腭裂	0.17	4	1.6	76
腭裂	0.04	2	0.7	76
先天性畸形足	0.1	3	2.0	68
先天性髋关节脱位	0.07	4	0.2	70
先天性幽门狭窄	0.3	男先证者 2 女先证者 10	5.0	75
先天性巨结肠	0.02	男先证者 2 女先证者 8	4.0	80
强直性脊柱炎	0.2	男先证者 7 女先证者 2	0.2	70

关于遗传率的概念和计算应注意下列问题：

1. 遗传率是特定人群的估计值 遗传率是由特定环境中特定人群的患病率估算得到的，因此，不宜外推到其他人群和其他环境。

2. 遗传率是群体统计量，用到个体毫无意义 如果某种疾病的遗传率为 50%，不能说某个患者的发病一半由遗传因素决定，一半由环境因素决定，而应该说在这种疾病的群体总变异中，一半与遗传变异有关，一半与环境变异有关。

3. 遗传率的估算仅适合于没有遗传异质性，而且也没有主基因效应的疾病 如果影响性状或疾病有主基因存在，并且主基因存在显、隐性关系，那么上述计算就会产生偏差。若有一个或几个显性主基因，那么估算的遗传率可以超过 100%；若主基因为隐性基因，则由先证者的同胞估算的遗传率可以高于由父母或子女估算的遗传率。因此，只有当由同胞、父母和子女分别估算的遗传率相近似时，这个遗传率才是合适的。同时也才能认为该疾病的发生可能是多基因遗传的结果。

三、影响多基因遗传病再发风险估计的因素

（一）患病率与亲属级别有关

多基因遗传病发病有明显的家族聚集倾向，患者亲属患病率高于群体患病率，而且随着与患者亲缘关系级别变远（或亲缘系数增大）患病率而剧减，向群体患病率靠拢。这一点与 Galton 提出的数量性状在亲属中存在回归现象相一致（表 5-4）。

笔记

表 5-4　多基因遗传病中亲属级别和患病率之间的关系

人群	马蹄内翻足	唇裂±腭裂	先天性宽关节脱位(女)	先天性幽门狭窄(男)
一般群体	0.001	0.001	0.002	0.005
同卵双生	0.3(×300)	0.4(×400)	0.4(×200)	0.4(×80)
一级亲属	0.025(×25)	0.04(×40)	0.05(×25)	0.05(×10)
二级亲属	0.005(×5)	0.007(×7)	0.006(×3)	0.025(×5)
三级亲属	0.002(×2)	0.003(×3)	0.004(×2)	0.0075(×1.5)

在相当多的多基因遗传病中，群体患病率(q)常在 0.1%~1%，遗传率为 70%~80% 之间，那么患者一级亲属的再患风险可利用 Edwards(1960)公式，其内容为患者一级亲属再发风险 qr 是群体患病率 qg 的平方根，即 $qr=\sqrt{qg}$；当遗传率低于 70%~80% 时，患者一级亲属再发风险低于群体患病率的平方根；当遗传率高于 70%~80% 时，一级亲属再患风险高于群体患病率的平方根。例如：唇裂的群体患病率为 0.17%，其遗传率为 76%，患者一级亲属再发风险 $qr=\sqrt{0.0017}\approx 4\%$；如果遗传率为 100% 时，患者一级亲属的再发风险上升到 9%；如果遗传率在 50% 时，患者一级亲属的再发风险下降到 2%。由此可见，多基因遗传病的再发风险与疾病的遗传率高低有关。

患者一级亲属的再患风险也可以通过图 5-8 查得。例如，无脑畸形和脊柱裂的患病率为 0.38%，在图中横轴上查出 0.38 之点，作一垂直线与纵轴平，已知此病的遗传率为 60%，从图中找出遗传率 60% 的斜线，把它和 0.38 的垂直线相交点作一横线在纵轴上的一点近于 4，即表明该病的一级亲属患病率接近 4%。

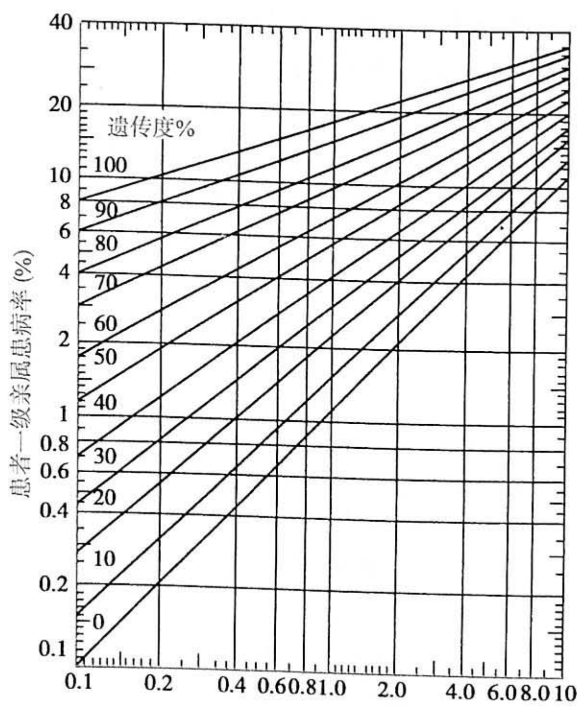


图 5-8　群体中患病率、遗传率与患者一级亲属患病率的关系

有些多基因病，在遗传率相同的情况下，群体患病率不同，发病风险率也不同，同样可以从图中进行估计。

(二) 患者亲属再发风险与亲属中受累人数有关

在多基因遗传病中，当一个家庭中患病人数愈多，则亲属再发风险愈高。例如，一对夫妇表型正常，但第一胎出生了一个唇裂患儿以后，再次生育时患唇裂的风险为 4%；如果他们又生

笔记

了第二个唇裂患儿，第三胎生育唇裂风险则上升到 10%。说明这一对夫妇带有更多能导致唇裂的致病基因，他们虽然未发病，但他们的易患性更接近发病阈值，因而造成其一级亲属再发风险增高(表 5-5)。这一点与单基因病遗传不相同，因为在单基因遗传病中的双亲基因组成已固定，并严格按孟德尔遗传规律遗传，故其后代患病概率不因为已生出几个患者而改变其原有的 1/2 或 1/4 发病风险。

表 5-5 多基因病再发风险估计(Smith 表格)

双亲患者数		0			1			2		
一般群体患病率	遗传率	同胞患者数			同胞患者数			同胞患者数		
(%)	(%)	0	1	2	0	1	2	0	1	2
1.0	100	1	7	14	11	24	34	63	65	67
	80	1	8	14	8	18	28	41	47	52
	50	1	4	8	4	9	15	15	21	26
0.1	100	0.1	4	11	5	16	26	62	63	64
	80	0.1	3	10	4	14	23	60	61	62
	50	0.1	1	3	1	3	9	7	11	15

(三) 患者亲属再发风险与患者畸形或疾病严重程度有关

多基因遗传病发病的遗传基础是微效基因，存在共显累加效应，故在多基因遗传病中如果患者病情严重，证明其易患性远远超过发病阈值而带有更多的易感性基因，与病情较轻的患者相比，其父母所带有的易感基因也多，易患性更接近阈值。因此，再次生育时其后代再发风险也相应增高。例如，一侧唇裂的患者，其同胞的再发风险为 2.46%；一侧唇裂并腭裂的患者，其同胞的再发风险为 4.21%；双侧唇裂加腭裂的患者，其同胞的再发风险为 5.74%。这一点也不同于单基因遗传病。在单基因遗传病中，不论病情的轻重如何，一般不影响其再发风险率，仍为 1/2 或 1/4。

(四) 多基因遗传病的群体患病率存在性别差异时，亲属再发风险与性别有关

在某种多基因遗传病的发病上存在性别差异时，表明不同性别的发病阈值是不同的。群体中患病率较低但阈值较高性别的先证者，其亲属再发风险相对增高；相反，群体中患病率相对高但阈值较低性别的先证者，其亲属再发风险相对较低。这种情况称为卡特效应(Carter effect)。例如，人群中先天幽门狭窄(图 5-9)男性患病率为 0.5%，女性患病率为 0.1%，男性比女性患病率高 5 倍。则男性先证者后代中儿子患病率为 5.5%，女儿的患病率是 2.4%；而女性先证者后代中儿子患病率高达 19.4%，女儿患病率达到 7.3%。该结果说明，女性先证者比男性先证者带有更多的易感基因。

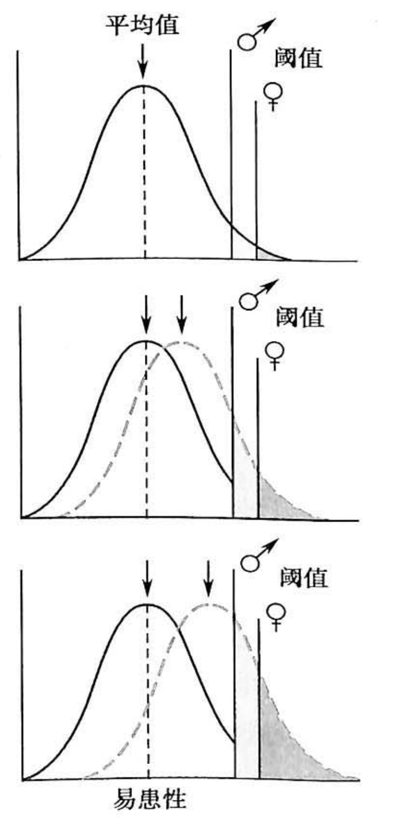


图 5-9 群体中先天幽门狭窄发病阈值有性别差异的易患性分布图

(谭湘陵)

第六章　群体遗传

遗传变异是人类进化的基础，构成了群体中的个体多样性。由于群体是由一群可以相互交配的个体组成，因而仅从个体的遗传结构难以解释群体的遗传组成及其随时间和空间的变化规律。群体遗传学（population genetics）主要研究群体中基因的分布及逐代传递中影响基因频率和基因型频率的因素，通过数学手段研究基因频率和相对应的表型在群体中的分布特征和变化规律，也是人类遗传学、人类进化和后基因组学研究的中心任务。群体遗传学研究获得的资料可用于遗传咨询和制定遗传筛查项目。对于身高、体重、血压等大多数性状而言，个体的基因型与表型间的关系十分复杂，且与环境因素又密切相关，目前尚不可能得到决定这些性状的基因的准确描述。因此，本章主要讨论的是基因型与表型呈一一对应关系的质量性状即单基因性状在群体中的遗传组成及其变化规律。

第一节　群体的遗传平衡

由于等位基因间存在着显性和隐性之分，当两个杂合个体婚配后，按照遗传学的分离率和自由组合率，子代中将有 3/4 表现为显性性状，1/4 表现为隐性性状，由此推断在群体中随着隐性性状的减少，显性性状将会增加，最终大多数个体将表现为显性性状；然而，实际上并非如此；在没有受到外在因素影响的情况下，随机婚配的大群体中显性性状并不会随着隐性性状的减少而增加，不同基因型的相对频率在一代代传递中保持稳定，这就是 Hardy-Weinberg 平衡定律。

一、Hardy-Weinberg 平衡定律

Hardy-Weinberg 定律（Hardy-Weinberg law）是 1908 年由英国数学家 Hardy 和德国内科医生 Weinberg 分别提出的，是遗传学中最基本的原理之一，奠定了现代群体遗传学最重要的理论基础；即在一个大群体中，如果是随机婚配，没有突变，没有自然选择，没有大规模迁移及基因流，群体中的基因频率和基因型频率在一代代传递中保持不变。

假设在一个理想的群体中，某一基因座上有两个等位基因 A 和 a，其基因频率分别为 p 和 q；由于该基因座只有两个等位基因，因此 $p+q=1$，这一群体中三种可能的基因型分别是 AA、Aa 和 aa，每种基因型频率可以通过不同等位基因频率计算得出（表 6-1）。

表 6-1　亲代等位基因频率和子代基因型频率

		精子	
		A(p)	a(q)
卵子	A(p)	AA(p^2)	Aa(pq)
	a(q)	Aa(pq)	aa(q^2)

从表 6-1 可以得到精子和卵子随机配对的第一代基因型频率分布情况，即 $AA:Aa:aa=p^2:2pq:q^2$。如果第一代个体相互随机婚配，可以得到各种婚配类型频率（表 6-2）及第二代基因型频率分布特点（表 6-3）。

从表 6-2 和表 6-3 可以看出，在这一群体中第一代和第二代的基因型频率是一致的（即 $AA:Aa:aa=p^2:2pq:q^2$）。实际上，无论经过多少代，基因型频率都将保持不变，每种基因型的个体数量随着群体大小不同而增减，但是相对频率不变，这就是 Hardy-Weinberg 平衡原理的推

笔记

表 6-2　第一代随机婚配类型频率

	AA(p^2)	*Aa*(2pq)	*aa*(q^2)
AA(p^2)	*AA*×*AA*(p^4)	*AA*×*Aa*($2p^3q$)	*AA*×*aa*(p^2q^2)
Aa(2pq)	*Aa*×*AA*($2p^3q$)	*Aa*×*Aa*($4p^2q^2$)	*Aa*×*aa*($2pq^3$)
aa(q^2)	*aa*×*AA*(p^2q^2)	*aa*×*Aa*($2pq^3$)	*aa*×*aa*(q^4)

表 6-3　第二代基因型频率分布

婚配类型	频率	后代		
		AA	*Aa*	*aa*
AA×*AA*	p^4	p^4	—	—
AA×*Aa*	$4p^3q$	$2p^3q$	$2p^3q$	—
AA×*aa*	$2p^2q^2$	—	$2p^2q^2$	—
Aa×*Aa*	$4p^2q^2$	p^2q^2	$2p^2q^2$	p^2q^2
Aa×*aa*	$4pq^3$	—	$2pq^3$	$2pq^3$
aa×*aa*	q^4	—	—	q^4

注：$AA=p^4+2p^3q+p^2q^2=p^2(p^2+2pq+q^2)=p^2(p+q)^2=p^2$；
$Aa=2p^3q+4p^2q^2+2pq^3=2pq(p^2+2pq+q^2)=2pq(p+q)^2=2pq$；
$aa=p^2q^2+2pq^3+p^4=q^2(p^2+2pq+q^2)=q^2(p+q)^2=q^2$；
$AA:Aa:aa=p^2:2pq:q^2$

理过程。当证明了一个群体中每个基因型的相对比例(即 p^2、2pq 和 q^2 的比例)保持不变，那么就可以说这个群体处于 Hardy-Weinberg 平衡(Hardy-Weinberg eguilibrium)。

Factors Affecting Hardy-Weinberg Equilibrium

The Hardy-Weinberg law makes several fundamental assumptions that are not always true of actual human populations:

1. The population is characterized by random mating, with little if any stratification, assortative mating, or inbreeding.
2. The locus under consideration exhibits a constant mutation rate, and mutant alleles lost by death are replaced by new mutations.
3. There is no selection for or against a particular phenotype; all genotypes at a locus are equally viable.
4. The population is sufficiently large that there has been no random fluctuation of frequencies resulting from transmission of any one genotype simply by chance.
5. There has been no change in the population structure by migration, which can gradually change gene frequencies by increasing or decreasing the number of individuals with a particular genotype.

二、Hardy-Weinberg 定律的应用

Hardy-Weinberg 定律在医学上最重要的应用是通过某一性状(疾病)频率在群体中的分布情况，确定等位基因频率和杂合子频率，并以此为依据进行遗传咨询和制定遗传筛查项目。然而，前提是必须确定该群体是否处于 Hardy-Weinberg 平衡。

笔记

（一）Hardy-Weinberg 平衡的判定

当确定了某一群体特定性状的基因型频率，就可以判断这个群体中该性状是否处于 Hardy-Weinberg 平衡。假设某一基因座上有一对等位基因 A 和 a，组成三种基因型 AA，Aa/aA 和 aa，在一个 1000 人的随机群体中，所观察到的基因型分布如下：

$$AA=600;\ Aa/aA=340;\ aa=60$$

从以上数据可以计算出 A 等位基因频率 $p=(2\times600+340)/1000\times2=0.77$，而等位基因 a 的频率 $q=(2\times60+340)/1000\times2=0.23$，如果该群体处于 Hardy-Weinberg 平衡，其预期值如表 6-4。

表 6-4　不同基因型频率的预期值和观察值

	观察值（O）	预期值（E）	$(O-E)^2/E$
AA	600	592.9（$p^2\times1000$）	0.085
Aa/aA	340	354.2（$2pq\times1000$）	0.569
aa	60	52.9（$q^2\times1000$）	0.953

注：$\chi^2=\Sigma(O-E)^2/E=1.607\quad P>0.05$

用 χ^2 检验计算预期值和观察值之间的差异是否具有统计学意义，即可确定等位基因频率和基因型频率分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。根据 χ^2 分布表可知：$\chi^2=3.84$，则 $P=0.05$；$\chi^2=6.63$，则 $P=0.01$；$\chi^2=7.88$，则 $P=0.005$；$\chi^2=10.83$，则 $P=0.001$。当 $P>0.05$ 时，表示预期值和观察值之间差异没有统计学意义，可以认为等位基因频率和基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡；当 $P<0.05$ 时，表示预期值和观察值之间差异有统计学意义，等位基因频率和基因型频率分布不符合 Hardy-Weinberg 平衡。

假设另一基因座的一对等位基因 B 和 b，在 1000 人随机群体中，该基因型分布为：

$$BB=600;\ Bb/bB=320;\ bb=80$$

可以计算得到 B 和 b 等位基因频率分别是 $p=(2\times600+320)/1000\times2=0.76$ 和 $q=(2\times80+320)/1000\times2=0.24$，通过比较基因型观察值和期望值（表 6-5），经 χ^2 检验证明两者有显著性差异，该等位基因频率和基因型频率分布不符合 Hardy-Weinberg 平衡。

对于大多数遗传性状，群体通常是处于 Hardy-Weinberg 平衡的。

表 6-5　不同基因型频率的预期值和观察值

	观察值（O）	预期值（E）	$(O-E)^2/E$
BB	600	577.6（$p^2\times1000$）	0.869
Bb/bB	320	364.8（$2pq\times1000$）	5.502
bb	80	57.6（$q^2\times1000$）	8.711

注：$\chi^2=\Sigma(O-E)^2/E=15.082\quad P<0.05$

目前还可采用计算机软件进行 χ^2 检验，判定基因型的 Hardy-Weinberg 平衡吻合度。

此外，一个群体 MN 血型基因型的 Hardy-Weinberg 平衡检验如表 6-6，可以判定该群体处于 Hardy-Weinberg 平衡。

表 6-6　MN 血型的观察值和期望值的 χ^2 检验

	MM	MN	NN	合计
观察值（O）	400	765	335	1500
预期值（E）	405.6（$p^2\times1500$）	748.8（$2pq\times1500$）	345.6（$q^2\times1500$）	1500
$(O-E)^2/E$	0.077	0.35	0.32	$\chi^2=0.747$

注：$p=(400\times2+765)/3000=0.52$；$q=(235\times2+765)/3000=0.48$；$P>0.05$

笔记

（二）Hardy-Weinberg平衡在遗传咨询中的应用

对于多种形式的遗传分析如连锁分析、分离分析和关联分析等，等位基因频率和基因型频率都是必不可少的，特别是在计算遗传风险时更有价值。

当已知一个性状在某群体中的频率，就可以确定等位基因频率和杂合子频率。例如：某常染色体隐性遗传病在某群体的发病率为1/10 000，那么该群体的致病基因携带者的频率如表6-7。

表6-7　某常染色体隐性遗传病基因型频率

表型	正常		疾病
基因型	*AA*	*Aa*	*aa*
频率	p^2	2pq	$q^2=1/10\,000$

注：$q^2=10^{-4}$，因此，$q=10^{-2}$或1/100；p = 1 − 1/100 = 99/100；
致病基因携带者频率：2pq = 2×99/100×1/100 ≈ 1/50

上述疾病患儿的双亲是肯定携带者，若他们离异后与群体中任意个体再婚，假设新配偶的家族中无相同疾病的家族史，再生出患儿的风险为：（肯定携带者的风险）×（新配偶为携带者的风险）× 1/4 = 1 × 1/50 × 1/4 = 1/200。

例如：常染色体隐性遗传病囊性纤维化在欧洲白种人的发病率约为1/2000，预测白种人中囊性纤维化突变基因携带者是多少？

表6-8　囊性纤维化在欧洲白种人中的基因型频率

表型	正常		囊性纤维化
基因型	*AA*	*Aa*	*aa*
频率	p^2	2pq	$q^2=1/2000$

注：$q=\sqrt{1/2000}\approx0.022$，p = 1 − 0.022 = 0.978；
致病基因的携带者频率：2pq = 2 × 0.978 × 0.022 = 0.043

表6-8显示白种人中约有4%为囊性纤维化致病基因携带者，这些携带者的生存和婚配是囊性纤维化致病基因传递下去的重要原因，该数据对囊性纤维化家族的遗传咨询十分重要。

对于罕见的隐性遗传病（$q^2\leqslant0.0001$），p近似于1，故杂合子频率（2pq）约为2q，也就是说杂合子频率是致病基因频率（q）的2倍；因此，群体中致病基因携带者人数（2q）远远高于患者（q^2）。如表6-9所示，随着隐性遗传病的发病率下降（q^2），携带者和患者的比率明显升高，这对于制定隐性遗传病筛查计划有重要意义。

表6-9　隐性遗传病发病率对携带者/患者比率的影响

发病率	基因频率（q）	携带者频率（2pq）	携带者/患者（$2pq/q^2$）
1/1000	1/32	1/16	1000/16 = 62.5
1/5000	1/71	1/36	5000/36 = 139
1/10 000	1/100	1/50	10 000/50 = 200
1/50 000	1/244	1/112	50 000/112 = 446
1/100 000	1/316	1/518	100 000/158 = 633

X连锁基因频率的估计不同于常染色体基因，因为男性为半合子，男性发病率等于致病基因频率q。对于一种相对罕见的X连锁隐性遗传病如血友病A，其男性发病率为1/5000，则该群体致病基因频率q = 1/5000，女性携带者频率2q = 1/2500，女性发病率为q^2，因此男性患者远高于女性患者发病率。相反，对于X连锁显性遗传病，男性发病率是女性发病率（2q）的1/2。

笔记

例如：X 连锁隐性遗传病红绿色盲在英国有 1/12 的男性受累。那么女性是携带者的比例是多少？受累女性的比例是多少？

表 6-10 显示该 X 连锁隐性遗传病的预测结果为 15% 女性将是携带者，0.7% 女性受累。

表 6-10 红绿色盲致病基因在英国男性和女性中频率分布

	男性		女性		
基因型	*X1Y*	*X2Y*	*X1X1*	*X1X2*	*X2X2*
频率	p	q	p^2	2pq	q^2

注：其中 *X1* 为显性正常基因，*X2* 为隐性致病基因；已知 q = 1/12，p = 11/12；
女性致病基因携带者频率：$2pq = 2 \times 1/12 \times 11/12 = 22/144 \approx 15\%$；
女性患者：$q^2 = 1/144 \approx 0.7\%$

第二节 影响遗传平衡的因素

Hardy-Weinberg 平衡的群体是一个理想群体，这个群体为无选择、无突变、无迁移且无限大的随机婚配群体，对人类某些基因如血型能够达到这些条件，但是，对于单基因遗传病，某些因素就可以影响基因分布或改变基因频率，从而改变 Hardy-Weinberg 平衡，这些因素包括：非随机婚配、突变、选择、遗传漂变和基因流等。

一、非随机婚配

随机婚配指选择配偶时并不考虑配偶的基因型。非随机婚配则相反。非随机婚配比较常见的类型包括选型婚配和近亲婚配。选型婚配（assortative mating）指选择具有某些特征（如身高、智力、种族）相近的配偶；如果这种选择发生在常染色体隐性遗传性聋哑病患者中，就将增加纯合患者的相对频率。近亲婚配（consanguineous mating）指有共同祖先血缘关系的亲属之间的婚配，尽管表面上不改变等位基因频率，但可以增加纯合子的比例；由于不利的隐性表型面临被选择，因此将最终改变后代的等位基因频率。近亲婚配不仅提高了后代的有害隐性基因纯合子的发生风险，而且增加了后代对多基因或多因素疾病的易感性，这是因为多基因病的患病风险与亲属级别成正比。近亲的程度可以用亲缘系数（coefficient of relationship，r）来表示。亲缘系数是指有共同祖先的两个人，在某一基因座上带有相同基因的概率。按照等位基因的分离规律，每传一代得到其中一个等位基因的概率是 1/2，双亲和子女之间的亲缘系数为 1/2，同胞之间的亲缘系数也是 1/2。根据亲缘系数的大小可分成不同的亲属级别（表 6-11）。

表 6-11 不同亲属级别的亲缘系数

亲属	级别	亲缘系数
双亲 - 子女	一级亲属	1/2
同胞（兄弟姐妹）	一级亲属	1/2
叔（姑、舅、姨）- 侄（甥）	二级亲属	1/4
祖 - 孙	二级亲属	1/4
表 / 堂兄妹	三级亲属	1/8

（一）近婚系数

近亲婚配中的夫妇双方可能从共同祖先继承到同一基因，婚后又可能把同一基因传递到他们子女，使得子女的这一对基因是相同的。近亲婚配使子女得到一对相同基因的概率称为近婚系数（inbreeding coefficient，F）。

笔记

以常染色体上的某一基因座为例，计算一级亲属的近婚系数（图 6-1）。设一对同胞兄妹的父亲某一基因座有等位基因 *A1* 和 *A2*，母亲的该基因座有等位基因 *A3* 和 *A4*。他们的子女中，1/4 为 *A1A3*，1/4 为 *A1A4*，1/4 为 *A2A3*，1/4 为 *A2A4*。这一对子女如果婚配，将来所生后代中，形成 *A1A1*、*A2A2*、*A3A3*、*A4A4* 的总概率即为其近婚系数。

从图 6-1 可以看出，P1 把等位基因 *A1* 传递给 B1 的概率是 1/2，B1 得到等位基因 *A1* 后又把它传递给 S 的概率也是 1/2。另一方面，P1 的等位基因 *A1* 传给 B2 的概率是 1/2，B2 的等位基因 *A1* 传递给 S 的概率也是 1/2。因此，P1 的等位基因 *A1* 要经过 4 步传递，才能使 S 的基因型为 *A1A1*，其概率为$(1/2)^4$。同理，P1 的等位基因 *A2* 也要经过 4 步传递，才能使 S 的基因型为 *A2A2*。P2 的等位基因 *A3* 和 *A4* 也要各经 4 步传递，才能使 S 的基因型为 *A3A3* 和 *A4A4*。这样，S 形成纯合子 *A1A1*、*A2A2*、*A3A3*、*A4A4* 的总概率就是 $4\times(1/2)^4=1/4$。因此，一级亲属间的近婚系数就是 F=1/4。

如果是二级亲属如舅甥女（或姑侄）之间婚配（图 6-2），P1 的等位基因 *A1* 经 B1 传递给 S，需要传递 2 步；*A1* 经 B2 和 C 传递给 S，需要传递 3 步。所以，P1 的等位基因 *A1* 需要经过 5 步传递才能使 S 的基因型为 *A1A1*。同理 P1 的等位基因 *A2* 和 P2 的等位基因 *A3* 和 *A4* 都要经过 5 步传递，才能使 S 的基因型为 *A2A2*、*A3A3* 和 *A4A4*。因此，S 成为纯合子 *A1A1*、*A2A2*、*A3A3*、*A4A4* 的总概率为 $4\times(1/2)^5=1/8$，其近婚系数 F=1/8。

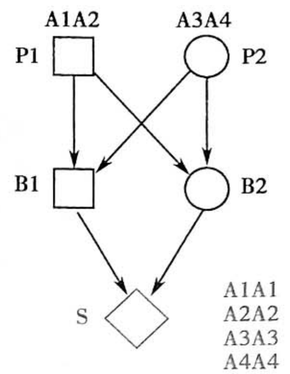


图 6-1　同胞兄妹婚配中等位基因的传递图解
图中：P1、P2 为父、母；B1、B2 为兄、妹；S 为子女

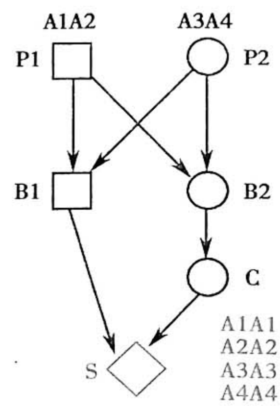


图 6-2　舅甥女婚配中等位基因的传递图解

如果是三级亲属如表兄妹之间的婚配，则等位基因的传递比二级亲属又增加一步，形成 *A1A1*、*A2A2*、*A3A3*、*A4A4* 各需传递 6 步，所以其近婚系数为 $F=4\times(1/2)^6=1/16$（图 6-3）。

对于二级表兄妹之间的婚配，P1 的等位基因 *A1* 经 B1、C1、D1 传递给 S 需经过 4 步传递，S 为 *A1A1*、*A2A2*、*A3A3*、*A4A4* 各需 8 步传递，其近婚系数为 $F=4\times(1/2)^8=1/64$（图 6-4）。五级亲属的近婚系数 F=1/64。

如果是 X 染色体上的等位基因，因为女性有两条 X 染色体，可能形成纯合子，所以会受到近亲婚配的影响；而男性是半合子，近亲婚配对他没有影响。因此，在计算 X 连锁基因的近婚系数时，只计算女性的 F 值。从传递特点来看，男性的 X 连锁基因一定传给其女儿，传递概率为 1；相反，男性的 X 连锁基因不可能传给他的儿子，传递概率为 0。故 X 连锁基因的近婚系数计算与常染色体基因有所不同。

在姨表兄妹婚配中（图 6-5），等位基因 *X1* 由 P1 经 B1、C1 传至 S，只需计为传递 1 步（B1 转至 C1）；基因 *X1* 经 B2、C2 传至 S 则传递 2 步（B2 传至 C2 和 C2 传至 S）。所以，S 为 *X1X1* 的概率为$(1/2)^3$。等位基因 *X2* 由 P2 经 B1、C1 传至 S，需计为传递 2 步（P2 传至 B1 和 B1 传至 C1）；基因 *X2* 经 B2、C2 传至 S，需计为 3 步。所以，S 为 *X2X2* 的概率为$(1/2)^5$。同理，S 为 *X3X3* 的概率也是$(1/2)^5$。因此，对 X 连锁基因来说，姨表兄妹婚配的近婚系数 F 为$(1/2)^3+2\times(1/2)^5=3/16$。

笔记

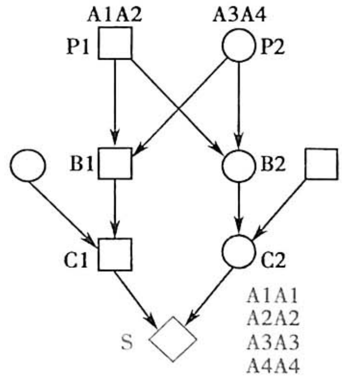


图 6-3　表兄妹婚配中等位基因的传递图解

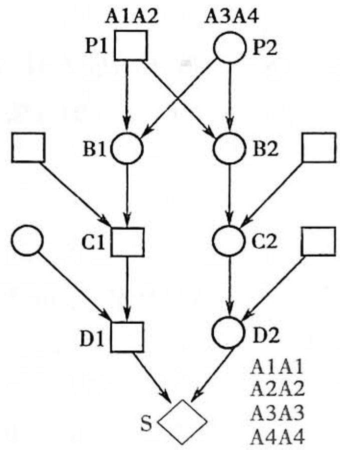


图 6-4　二级表兄妹婚配中等位基因的传递图解

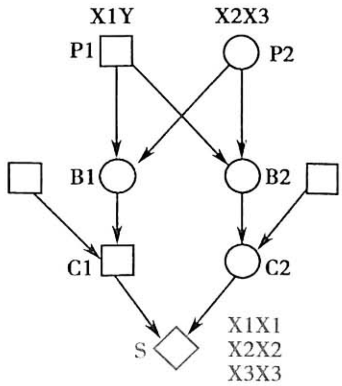


图 6-5　姨表兄妹婚配中，X 连锁基因的传递图解

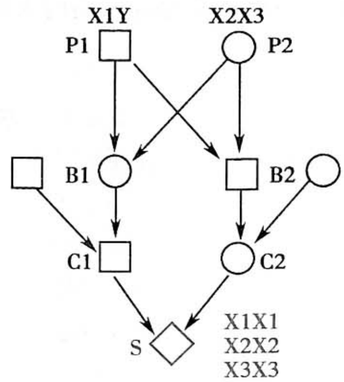


图 6-6　舅表兄妹婚配中，X 连锁基因的传递图解

在舅表兄妹婚配中(图 6-6)，等位基因 *X1* 由 P1 传至 B2 时中断，所以，不能形成纯合子 *X1X1*。等位基因 *X2* 由 P2 经 B1、C1 传至 S，只需计为传递 2 步；基因 *X2* 由 P2 经 B2、C2 传至 S，也只需计为传递 2 步。所以，S 为 *X2X2* 的概率为 $(1/2)^4$。同理，S 为 *X3X3* 的概率也是 $(1/2)^4$。因此，对 X 连锁基因来说，舅表兄妹婚配的近婚系数 F 为 $2\times(1/2)^4=1/8$。

在姑表兄妹婚配中(图 6-7)，等位基因 *X1* 由 P1 传至 B1 时中断，基因 *X2* 和 *X3* 由 P2 经 B1 传至 C1 时，传递中断，所以，不能形成纯合子 *X1X1*、*X2X2* 和 *X3X3*，其近婚系数 F=0。

如果为堂兄妹婚配(图 6-8)，基因 *X1* 由 P1 传到 B1 时中断，基因 *X2* 和 *X3* 由 P2 经 B1 传到 C1 时，传递中断，所以，也不能形成纯合子 *X1X1*、*X2X2* 和 *X3X3*，其近婚系数 F=0。

因此，仅就 X 连锁基因来看，姨表兄妹婚配或舅表兄妹婚配比姑表兄妹或堂表兄妹危害大。

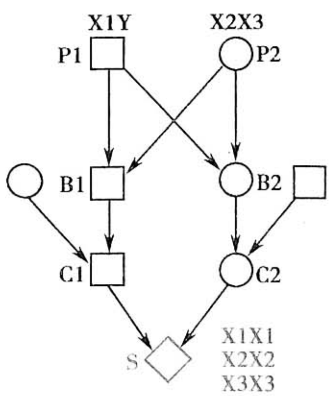


图 6-7　姑表兄妹婚配中，X 连锁基因的传递图解

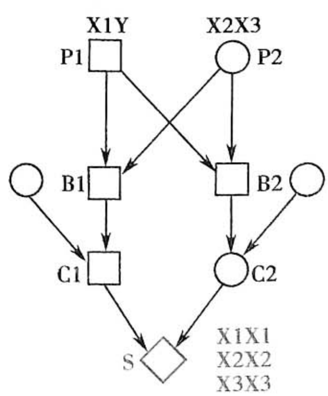


图 6-8　堂兄妹婚配中，X 连锁基因的传递图解

笔记

(二)平均近婚系数

评价近亲婚配对群体的危害时，除近亲婚配率以外，平均近婚系数(average inbreeding coefficient, a)也有重要作用。a值可按下列公式计算：

$$a=\frac{\sum Mi \cdot Fi}{N} \tag{6-1}$$

在(6-1)式中，Mi为某型近亲婚配数，N为总婚配数，Fi为某型婚配的近婚系数。

例如，在一次群体普查中，某群体中共有1000例婚配，其中兄妹婚配1例，姑侄婚配1例，舅甥女婚配1例，表兄妹婚配45例，二级表兄妹婚配18例，二级半表兄妹婚配6例，三级表兄妹婚配3例，其余均为非近亲婚配。这个群体的平均近婚系数a可按上述公式计算：

$$a=1/1000\times1/4+1/1000\times1/8+1/1000\times1/8+45/1000\times1/16+$$
$$18/1000\times1/64+6/1000\times1/128+3/1000\times1/256=0.003\,315$$

一般说来，a值如达到0.01即为高值。在发达国家的开放社会中，a值较低；在一些封闭或隔离的群体中或有特殊婚配风俗的人群中，a值较高。表6-12是一些国家或地区的人群中a值的比较。

表6-12　不同国家、地区人群中a值的比较

国家或地区	调查年代	调查婚配数	近亲婚配率	平均近婚系数(a)
美国	1958	133 228	0.11%	0.000 08
德国	1946~1954	119 899	0.59%	0.000 19
法国	1956~1958	530 000	0.67%	0.000 23
意大利	1956~1960	1 646 612	0.90%	0.000 70
日本	1950	213 148	8.16%	0.004
南印度	1950	26 042	39.37%	0.028 35
北京、湖北(汉)	1980~1981	7729	1.4%	0.000 665
甘肃(回)	1980~1981	1376	9.70%	0.005
四川(彝)	1980~1981	2054	14.16%	0.009 13
贵州赤水(苗)	1980~1981	234	16.24%	0.007 696
黑龙江(鄂伦春)	1980~1981	183	1.6%	0.000 256
黑龙江(鄂温克)	1980~1981	626	3.4%	0.000 116
吉林延吉(朝鲜)	1980~1981	2080	0	0

(三)近亲婚配的危害

近亲婚配的危害主要表现在增加隐性纯合子的频率。以表兄妹婚配为例(图6-9)，他们所生的子女(S)是隐性纯合子(*aa*)有两种原因：①由于父母(C1和C2)近亲婚配从共同祖先(P1和P2)传递得到基因*a*，在这种情况下，如果群体中基因*a*的频率为q，S为*aa*的总概率是

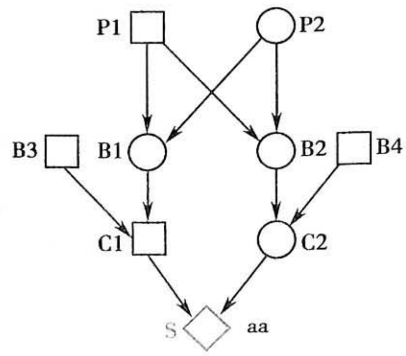


图6-9　表兄妹婚配中隐性基因的传递

笔记

$Fq=(1/16)q$；②由两个不同祖先分别传来基因 *a*，S 为 *aa* 的总概率为 $(1-F)q^2=(1-1/16)q^2=(15/16)q^2$。

①和②相加，$(1/16)q+(15/16)q^2=q/16(1+15q)=pq/(16+q^2)$。

在随机婚配中，所生子女的纯合子（*aa*）频率为 q^2。二者之比为 $(pq/16+q^2):q^2$。因此，表亲婚配的有害效应使子女中隐性纯合子频率增高了 pq/16。这种有害效应的大小与隐性基因频率（q）有关（表 6-13）。

如表 6-13 所示，当 q＝0.10 时，随机婚配所生子女的隐形纯合子频率 $q^2=0.01$，表亲婚配所生子女的隐形纯合子频率 $pq/16+q^2=0.015\,625$，二者之比为 1.56∶1，其中，约 3/5 的纯合子来自表亲婚配。当 q＝0.01 时，$q^2=0.0001$，$pq/16+q^2=0.000\,719$，二者之比为 7.19∶1，其中约 7/8 的纯合子来自表亲婚配。当 q＝0.001 时，$q^2=0.000\,001$，$pq/16+q^2=0.000\,063\,5$，二者之比为 63.5∶1，其中，约 98.5% 的纯合子来自表亲婚配，故隐性遗传病愈罕见，患儿来自表亲婚配的几率愈大。

表 6-13　表亲婚配和随机婚配生出隐性纯合子的概率

q	q^2	pq/16	$q^2+pq/16$	$(q^2+pq/16):q^2$
0.20	0.04	0.01	0.05	1.25
0.10	0.01	0.005 625	0.015 625	1.56
0.04	0.0016	0.0024	0.004	2.50
0.02	0.0004	0.001 225	0.001 625	4.06
0.01	0.0001	0.000 619	0.000 719	7.19
0.001	0.000 001	0.000 062 5	0.000 063 5	63.5

从吴立甫等对我国西南地区 7 个少数民族近亲婚配的调查结果来看（表 6-14），近亲婚配所生子女中，先天畸形率由 0.44% 升高到 1.34%，增加 2 倍；早产和流产率由 3.40% 升高到 5.27%，增加 0.55 倍；9 岁前死亡率由 13.09% 升高到 19.26%，增加 0.47 倍。

表 6-14 的资料表明，近亲婚配对后代的影响，不仅表现在隐性遗传病发病率的增高，而且先天畸形、早产和流产以及幼儿夭亡的风险也大为增高。

表 6-14　近亲婚配与非近亲婚配对后代影响的比较

组别	婚配对数	父母平均年龄	子女数	早产、流产数（%）	先天畸形数（%）	9 岁前死亡数（%）
近亲婚配（主要为表亲婚配）	203	37.63	1158	61（5.27）	15（1.34）	233（19.26）
非近亲婚配	199	38.14	1001	34（3.40）	4（0.44）	131（13.09）

二、选　　择

Hardy-Weinberg 定律的重要假设之一就是群体中的所有个体具有相同的将基因遗传给后代的能力，即没有经过选择作用。选择反映了环境因素对特定表型或基因型的作用，它可以是正性选择，也可以是负性选择。实际上对于特定缺陷的表型往往由于生育力下降，呈现负性选择。适合度（fitness，f）是一定环境条件下，某一基因型个体能够生存并能将基因传给后代的相对能力。遗传学上用适合度来衡量生育力的大小，当适合度为 0 时，表示遗传性致死，即无生育力；当适合度为 1 时，为生育力正常；因此只有选择作用发生在育龄期之前，才会影响群体的基因频率或基因型频率，而发生在育龄期之后的选择作用，其影响将是微不足道的。

笔记

例如，根据丹麦的一项调查，软骨发育不全的侏儒 108 人，共生育了 27 个子女，这些侏儒的

457个正常同胞共生育了582个子女，侏儒的相对生育率(f)是：

$$f=\frac{27/108}{582/457}\approx 0.2$$

这个相对生育率即代表适合度。类似方法可以求得其他遗传病患者的适合度。

选择系数(selection coefficient，s)指在选择作用下适合度降低的程度，用s表示。s反映了某一基因型在群体中不利于存在的程度，因此 $s=1-f$。

对于显性有害基因而言，携带显性基因的纯合子和杂合子都面临选择，因此选择对显性基因的作用比较有效，如果没有新的突变产生，显性有害基因较容易从群体中消失。然而对常染色体隐性有害基因来说选择则很慢，因为有害基因杂合子携带者不被选择，其频率又高于受累纯合子的频率。X连锁隐性有害基因有1/3分布在男性半合子中，将面临直接选择，如果提高受累男性的适合度，将会明显增加有害基因的频率。

选择还可以通过增加适合度而呈正性作用；对于某些常染色体隐性遗传病，杂合子比正常纯合子具有更高的适合度，称之为"杂合子优势"。例如常染色体隐性遗传病镰状细胞贫血，纯合子患者有严重的溶血性贫血和持续恶病质，适合度明显降低；而杂合子个体对疟疾具有相对"免疫力"，原因在于寄生疟原虫的镰状红细胞比寄生疟原虫的正常红细胞更有效地被清除，因而杂合子适合度增加。

三、突　变

突变是遗传物质发生的改变，这种变化的频率称为突变率(μ)，用每代每个配子中每个基因座的突变数量来表示。Hardy-Weinberg平衡是基于无突变的假设条件，如果某基因座具有较高的突变率，将使群体中的突变基因比例稳定增加。事实上，几乎所有基因座都可能以不同突变率发生突变，但是又都可能由于患病个体的适合度下降而造成突变基因消失。如果这两个相反的作用均衡抵消，则这个群体符合Hardy-Weinberg平衡。

假设初始群体的某一基因座全是等位基因 A 的纯合子，每一世代由等位基因 A 突变成等位基因 a 的突变率为 1.0×10^{-5}，那么，第一世代的等位基因 a 的频率为 1.0×10^{-5}，而等位基因 A 的频率为 $1.0\sim1.0\times10^{-5}$；第二世代等位基因 a 的频率应为 $(1.0\sim1.0\times10^{-5})\times1.0\times10^{-5}+1.0\times10^{-5}$，即 $2.0\times10^{-5}-1.0\times10^{-10}$，而等位基因 A 的频率将为 $1.0-2.0\times1.0^{-5}+1.0\times10^{-10}$。由此可见，突变的等位基因 a 的频率增长极其缓慢，而且随着等位基因 A 的频率降低，突变等位基因 a 的增长速度逐渐减小。因此，由突变引起群体的基因频率改变十分缓慢，每个基因每代的突变率大约为 $10^{-5}\sim10^{-7}$。

孟德尔遗传病的基因突变率是可以估计的。如果某一常染色体显性遗传病表现为完全显性，患者为杂合子，通过出生人口中的新病例发生人数可以估计基因的突变率。假设在100 000个出生人口中有12人患同一种常染色体显性遗传病，其中的两个患儿的父母一方有同种病，其他10个患儿是由于基因新突变所致，突变率为10/200 000=1/20 000，即每代每20 000个配子将发生1个突变。

对于常染色体显性遗传病，当适合度(f)等于0时，所有新病例的出现一定是由于新突变所致，因此该疾病发生率是突变率的2倍($I=2\mu$)；如果适合度大于0，且该病符合Hardy-Weinberg平衡，这时适合度下降所造成的有害基因频率减少必须通过新突变来补偿，$\mu=sp$，或 $2\mu=I(1-f)$，$\mu=I(1-f)/2$。对于常染色体隐性遗传病，受累者均为纯合子，如果失去生育力，将丢失2个等位基因，新的突变来补偿下降的有害基因频率，因此 $\mu=sq^2$，或 $2\mu=I(1-f)\times2$，$\mu=I(1-f)$。对于X-连锁隐性遗传病，通过受累男性丢失基因的频率为sq。由于男性群体所拥有的X染色体占整个群体的1/3，所以整个群体由于选择每一代有sq/3的隐性有害基因丢失，其基因频率通过

笔记

突变率来补偿，故 $\mu = sq/3$，或 $3\mu = I(1-f)$，$\mu = I(1-f)/3$。因此，概括突变-选择平衡关系如表 6-15 所示。

表 6-15　不同遗传类型突变与选择的平衡关系

不同遗传类型	突变率
常染色体显性疾病	$\mu = sp$ 或 $\mu = I(1-f)/2$
常染色体隐性疾病	$\mu = sq^2$ 或 $\mu = I(1-f)$（不适合杂合子优势）
X-连锁隐性疾病	$\mu = sq/3$ 或 $\mu = I(1-f)/3$

注：μ：每代每个基因的突变率；p/q：显性/隐性基因频率；s：选择系数；f：适合度（$f = 1-s$）；I：人群中该性状的频率（发生率）

四、遗传漂变

在大群体中，正常适合度条件下繁衍的后代数量趋于平衡，因此基因频率保持稳定；但是在小群体中可能出现后代中某基因比例较高，在一代代传递中基因频率明显改变，破坏了 Hardy-Weinberg 平衡，这种现象称为随机遗传漂变（genetic shift）。

在一个群体中，即使全部个体具有完全一致的适合度，但由于配子的随机抽样，等位基因频率仍然会改变。发生随机抽样是因为每个世代所产生的配子中仅有一小部分会传递到下一代，也可能因为在杂合子产生的携带不同等位基因的两种配子中，传给下一代的两个配子碰巧携带相同的等位基因。这种随机遗传漂变对于大群体没有影响，尽管全部配子中只有一小部分被传递下去，但从统计学上看传递的配子足以在整体上代表群体中的全部配子。然而当群体规模较小时，传递到下一代的配子数量将相应较少，随机遗传漂变就会引起等位基因频率的改变。例如，北美印第安人群中，ABO 血型系统的 I^A 基因频率为 0.018，I^B 基因频率为 0.009，i 基因频率为 0.973；O 型血者占 94.6%，A 型血者占 3.6%，B 型血者占 1.8%，AB 型血者为 0。但是，在一个被称作 Blackfeet 的印第安人小群体中，基因 I^A 的频率高达 0.5，高于印第安人的任何群体。

小群体可以是由于政治，宗教或地理原因从一个大群体中分离出来，可能由于某种偶然因素使该小群体存在某些隐性突变基因携带者，在逐代传递中该基因的频率高于原来的群体；也可能出于偶然，某等位基因不可传递而消失，仅存留另一等位基因，这种机制称为建立者效应（founder effect），该效应可能导致某些罕见疾病在这个隔离群体中高发。例如，在 18 世纪末，由于台风的袭击，太平洋加罗林群岛中 Pingelap 岛居民大部分死亡，只剩下 30 人。这 30 人逐渐形成了现在的 1600 人的群体，其中 5% 的人患有一种罕见的常染色体隐性遗传病，全色盲（bb）。依照 Hardy-Weinberg 平衡定律，该群体中 $bb = q^2 = 0.005$；$b = q \approx 0.22$；$B = p = 0.78$；$Bb = 2pq = 0.34$。然而，在这 30 个建立者中，最初可能只有一个是携带者（Bb）。所以，在原始的小群体中，突变基因 b 的频率 $q = 1/60 = 0.0016$。经过若干代隔离状态的近亲婚配，q 上升至 0.22。在这种建立者效应中，随机的遗传漂变起一定作用。

有人用计算机对一个只有 25 人的小群体进行计算。当基因 A 和基因 a 的频率各为 0.5 时，经过 42 代的随机婚配，基因 A 即可固定下来，而等位基因 a 则消失。如果是一个 250 人的群体，当基因 A 和基因 a 的频率各为 0.5 时，即使经 100 代的随机婚配，基因 A 和基因 a 都不会固定，也不会消失。如果在一个 2500 人的群体中，基因 A 和基因 a 的频率在每一代中的波动都很小，等位基因 A 和基因 a 都永远不会固定或消失。

五、基因流

随着群体迁移，两个群体混合并相互婚配，新的等位基因进入另一群体，将导致基因频率改变，这种等位基因跨越种族或地界的渐近混合称为基因流（gene flow）。引用最广泛的例子

笔记

是B血型 I^B 等位基因,它起源于亚洲,逐渐向西流动,因此,I^B 等位基因在亚洲频率最高,跨越欧洲而逐步降低。又如,欧洲和西亚白人中,对苯硫脲(PTC)的尝味能力缺乏(味盲)者频率为36%,这种性状是一种常染色体隐性遗传性状,味盲(*tt*)的频率 $q^2=0.36$,味盲基因频率 $q=0.60$。我国汉族人群中,PTC味盲者为9%,$q^2=0.09$,味盲基因频率 $q=0.30$。我国宁夏一带聚居的回族人群中,PTC味盲者为20%,$q^2=0.20$,味盲基因频率 $q=0.45$。这可能是在唐代,欧洲和西亚的人,尤其是古代波斯人沿丝绸之路到长安进行贸易,以后在宁夏附近定居,与汉族人通婚,形成基因流所致。

第三节　遗传负荷

遗传负荷是由群体中导致适合度下降的所有有害基因构成,主要有突变负荷和分离负荷,受近亲婚配和环境因素的影响。一个群体中遗传负荷的大小,一般以每个人携带有害基因的平均数量来表示。据估计每个人平均携带6个致死或半致死隐性突变基因。

一、突变负荷

突变负荷(mutation load)是遗传负荷的主要部分,是由于基因的有害或致死突变而降低了适合度,给群体带来的负荷。突变负荷的大小取决于突变率(μ)和突变基因的选择系数(s)。

如果在一个随机婚配的大群体中,显性基因发生致死性突变时,受到了选择作用,带有致死突变基因的患者死亡使该基因消失,不会增加群体的遗传负荷;如果显性基因是半致死突变(semi-lethal mutation),突变基因使携带者适合度下降50%,只有50%的机会将半致死基因传递下去,造成下一代死亡的机会是(50%×50%)=25%,而有75%的机会将半致死基因再传到下一代;由此类推,半致死基因在一代代传递中仍可造成一定的遗传死亡,但遗传负荷不断增加。随着显性突变的致死性降低,虽然会受到选择系数的影响,仍会造成遗传负荷的增加。

如果在一个随机婚配的大群体中,隐性有害基因在纯合子状况下受到选择作用,有害基因纯合子频率为 q^2,选择系数为s,降低的适合度为 sq^2;突变率μ造成适合度降低,因而 $\mu=sq^2$,$q^2=\mu/s$,某基因的突变负荷 $=sq^2=s\times\mu/s=\mu$。

如果是X连锁隐性基因突变,在男性中与常染色体显性基因突变相似,在女性中则与常染色体隐性基因突变相同,都将在一定程度上增加群体的遗传负荷。如果X连锁显性基因突变,无论男性和女性,均与常染色体显性基因突变相似,即显性突变致死性下降,选择系数减小,都将导致群体的遗传负荷一定程度的增加。

二、分离负荷

分离负荷(segregation load)是指由于杂合子(Aa)和杂合子(Aa)之间的婚配,后代中有1/4为纯合子(aa),其适合度降低,因而导致群体遗传负荷增加;纯合子(aa)的选择系数愈大,适合度降低愈明显,则群体遗传负荷的增加愈显著。

三、影响遗传负荷的因素

(一)近亲婚配对遗传负荷的影响

由于近亲婚配可以增加罕见的隐性有害基因的纯合子频率,因而增加了群体的分离负荷;群体的遗传负荷应该是随机婚配群体的遗传负荷与近亲婚配的遗传负荷之和。由于近亲婚配会造成有害的遗传效应,所以近亲婚配所造成的遗传负荷比随机婚配群体的遗传负荷要大。

(二)环境对遗传负荷的影响

笔记

环境中存在有害因素,可以诱发基因突变、畸形和癌的发生,从而增加群体的突变负荷。

1. 电离辐射 电离辐射可以直接破坏DNA的分子结构甚至引起染色体结构改变，这些突变如果是非致死性的，将增加群体的突变负荷。对群体来说，主要是小剂量慢性照射；辐射强度1rem可诱发2.5×10^{-8}突变/基因，人群的自然突变率为1×10^{-6}基因，因此40rem可使突变率增高一倍，称为加倍剂量，加倍剂量是人群不能耐受的剂量。

现在，人群中平均每年接受的辐射剂量约200mrem，其中60~170mrem为自然本底剂量，约80mrem为医疗剂量。放射工作者平均每年接受320mrem，同位素工作者平均每年接受260mrem，都超过一般人群者，他们患白血病的风险比一般人要高5~10倍。目前彩色电视已普及到一般居民，以距电视机2~3m来计算，每小时约接受0.5mrem。如果每天看3小时，一年内皮肤将接受18mrem，甲状腺将接受11mrem，晶状体将接受15mrem，睾丸将接受8mrem，卵巢将接受2mrem，这是值得警惕的。

2. 化学诱变剂 化学品中有许多是诱变剂、致癌剂和致畸剂，这些化学品在工农业生产、日常饮食和药品中均有可能有所接触，如杀虫剂中的杀螨醇，香烟和汽车尾气中的苯并芘，食物中的亚硝酸盐和糖精，花生霉变产生的黄曲霉素B_1，诱变剂中的2，4-二氨基苯甲醚硫酸盐等都有致癌和致畸作用。

第四节 群体中的遗传多态现象

群体中个体表型的差异在很大程度上归因于遗传变异，现已知有多种不同类型的遗传多态性。所谓遗传多态性是指在一个群体中存在由遗传决定的两种或两种以上的基因型（或变异型），其中频率最低的形式也远远高于依赖突变所能维持的频率。对于同一基因座上的两个或两个以上的等位基因，等位基因频率至少为0.01，携带该等位基因的杂合子频率大于2%，则认为该基因座具有多态性。对于表型的影响最终将体现在蛋白质或RNA水平上。在已知蛋白质中，1/3以上的编码基因座具有多态性，例如编码常见血型如ABO、MN、Rh等系统的基因座，编码各种红细胞酶类和血清蛋白的基因座，编码主要组织相容性复合物白细胞抗原的基因座。除了DNA和蛋白质多态性外，还有转录水平上的表达差异，可能缘于调节转录及剪接的DNA的改变。因此在人类群体呈现DNA多态性、染色体多态性、蛋白质多态性、酶多态性和抗原多态性等。正是不同基因座等位基因的多种组合，导致群体的高度遗传多样性和个体的遗传独特性。

一、DNA多态性

人类基因组具有广泛的多态性，这些DNA多态性可作为遗传标记广泛用于基因定位、连锁分析和关联研究。根据发现的先后顺序，DNA多态性通常分为：限制性片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism，RFLP）——第Ⅰ代遗传标记；数目可变的串联重复（variable number tandem repeat，VNTR）——第Ⅱ代遗传标记；以及单核苷酸多态性（Single nucleotide polymorphism，SNP）——第Ⅲ代遗传标记。

SNP是最常见的DNA多态性，占基因组DNA变异的90%以上，SNP即DNA序列中单个核苷酸发生的变异，其中2/3是C→T转换。SNPs不仅分布在基因组非编码区域，而且也存在于基因的编码序列中，称为编码SNPs（cSNPs）。据估计，20%~30%的cSNPs可能会导致蛋白质功能的变化。基因组中还广泛存在串联重复序列，这种由群体中不同个体或不同染色体中串联重复的拷贝数不同而产生的多态称为VNTR。VNTR在不同染色体中的拷贝数变化较大，在人群中存在大量等位基因，而且杂合度高，因而可据此绘制DNA指纹图谱用于亲权鉴定和法医学个体识别。此外，一些SNP可能引起某个限制性内切酶酶切点丢失/产生，或位于酶切点之间存在VNTR都可能导致酶切片段长度的变化，故称为RFLP。目前被广泛应用的PCR-RFLP技术，其操作过程是首先通过PCR扩增含RFLP位点的目的片段，然后酶切扩增产物，判断其等位片段，

笔记

再进行连锁分析或关联研究。该方法简便、快速。

在人类基因组计划完成的基础上,为了明确人类 DNA 多态性,揭示人类遗传的相似性和差异性,2002 年,由美国、加拿大、英国、中国、日本和尼日利亚等国研究机构发起了人类基因组研究领域的又一个重大研究计划——国际人类基因组单体型图计划(HapMap 计划)。该项目选取了来自欧、亚和非洲共 270 个正常个体,包括欧洲的 30 个三联家系(父母和孩子),亚洲的 45 个中国人和 45 个日本人,以及非洲的 30 个三联家系。HapMap 计划分为三个步骤:①在多个个体的 DNA 样品中鉴定 SNPs;②频率大于 1% 的相邻 SNPs 进行连锁不平衡分析,明确单体型(haplotype)组成;③在单体型中寻找用于识别这些单体型的标签 SNPs(tagSNP)。2005 年 10 月,HapMap 公布了第一阶段数据,成功对 100 多万个 SNPs 进行了基因分型。2007 年 10 月,HapMap 发表第二阶段数据,共发现超过一千万个 SNPs,并完成了 310 万个 SNPs 的基因分型。第二代 HapMap 分辨率达到 1kb 至少一个 SNP,构建完成一张精度更高信息更完整的人类 DNA 多态图谱。在该计划中,中国承担 3 号、21 号和 8 号染色体短臂单体型图的构建,约占总计划的 10%。

HapMap 提供的高密度 SNP 信息为全基因组关联研究(genome wide association study,GWAS)提供可能。GWAS 是指在全基因组层面开展多中心、大样本、反复验证的基因与疾病的关联研究。GWAS 通过对大规模的群体 DNA 样本进行全基因组高密度 DNA 多态性的基因分型,从而寻找与复杂疾病相关的遗传因素,全面揭示疾病发生、发展与治疗相关的遗传基础。目前,科学家已对 Alzheimer 病、乳腺癌、糖尿病、冠心病、肺癌、前列腺癌、肥胖和胃癌等一系列复杂疾病进行了 GWAS 并找到疾病相关的易感基因。我国科学家也在银屑病、精神疾病和冠心病等方面开展了 GWAS 研究并取得了显著成果。

二、染色体多态性

染色体多态性是指正常人群中经常可见到的各种染色体形态的微小变异,故又称异形性(heteromorphism)。这种变异主要表现为同源染色体大小、形态或显带等方面的改变。染色体多态性遵循孟德尔遗传,可用于基因定位。典型例子是 1 号染色体异染色质区域变化(图 6-10,图 6-11)。1968 年 Donahue 用自己的白细胞制备中期染色体,发现 1 号染色体有所不同。他又研究了其家庭其他成员,这条染色体变异具有可遗传性特点,他还注意到 ABO 血型和 Rh 血型细胞抗原与 1 号染色体变异无关,但一种少见血型 Duffy 的红细胞抗原同这条异形性 1 号染

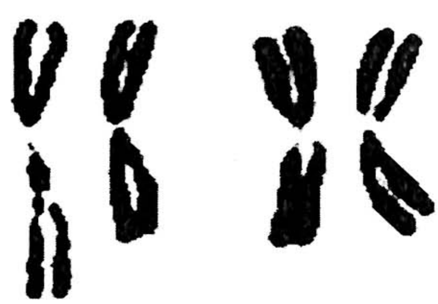


图 6-10 两个不同个体的一对 1 号染色体

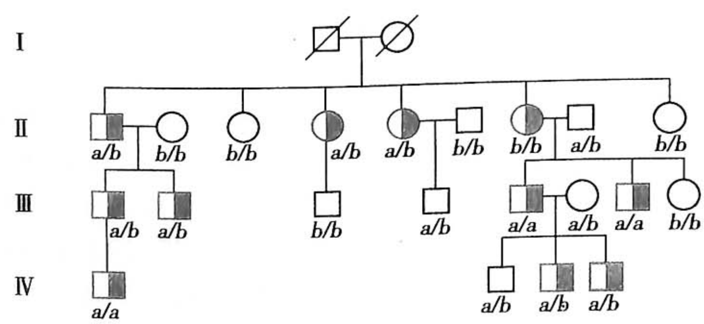


图 6-11 Duffy 血型系谱和 1 号染色体异形性的遗传模式

半实心符号表示在 1 号染色体上存在异形性,a 和 b 的标记表明 Duffy 血型的基因型。虽然第一代个体为未知状态,但从该系谱的其余部分能看到,有异形性的染色体总是与 Duffy 基因座上的等位基因一起传递

笔记

色体呈完全一致性传递，最终将 Duffy 血型基因定位在 1 号染色体上，这是常染色体基因定位的首次成功。

染色体多态性常见于 1 号、9 号、16 号和 Y 染色体的结构性异染色质区（heterochrome，简写为 h）。结构性异染色质区的改变可以是长度变化，如 9qh+ 表示 9 号染色体长臂异染色质区长度较"标准核型"增加；也可以表现为相关区域的倒位，如 inv(9)(p11q13) 指 9 号染色体长臂区域异染色质倒位至 9 号染色体短臂（图 6-12）。涉及 1qh、9qh、16qh 和 Yqh 的常见多态为：1qh+、1qh−、9qh+、9qh−、16qh+、16qh−、Yqh+、Yqh−、inv(1)(p11q12)、inv(9)(p11q12)、inv(9)(p11q13)、inv(9)(p12q13)。

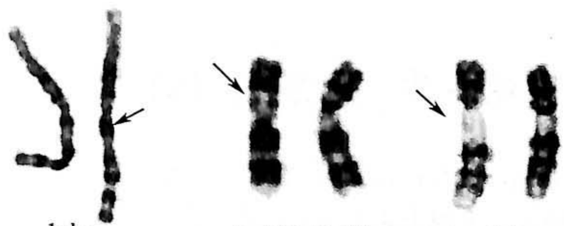


图 6-12　1 号和 9 号染色体异染色质区多态性

染色体多态性还可以表现在 D 组（13、14、15 号）和 G 组（21 和 22 号）近端着丝粒染色体的随体（satellite，简写为 s）及随体柄（satellite stalk，简写为 stk）的增长、重复（双随体）或缺如。例如，随体长度增加写作 ps+；随体柄长度增加写作 pstk+；双随体写作 pss；双随体柄写作 pstkstk，着丝粒区域长度增加写作 cenh+（图 6-13）。



图 6-13　近端着丝粒染色体多态性

通常染色体多态性仅涉及异染色质区，该区域不含有活性转录基因，因而对个体表型影响不大。染色体多态性可能具有民族差异，在产前诊断中可据此区分胎儿和母体细胞，并对法医学中亲权鉴定具有一定意义。

（赵彦艳）

笔记

第七章　线粒体疾病的遗传

线粒体是真核细胞的能量代谢中心，其内膜上富含呼吸链 - 氧化磷酸化系统的酶复合体，可通过电子传递和氧化磷酸化生成 ATP，为细胞提供进行各种生命活动所需要的能量。大量研究表明，线粒体内含有 DNA 和转录翻译系统，能够独立进行复制、转录和翻译，是许多人类疾病的重要病因。

第一节　人类线粒体基因组

线粒体 DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）是独立于细胞核染色体外的又一基因组，被称为人类第 25 号染色体，遗传特点表现为非孟德尔遗传方式，又称核外遗传。mtDNA 分子量小，结构简单，进化速度快，无组织特异性，具有特殊的结构特征、遗传特征和重要功能，而且在细胞中含量丰富（几乎每个人体细胞中都含有数以百计的线粒体，一个线粒体内有 2~10 个拷贝的 DNA），易于纯化，是研究基因结构和表达、调控的良好模型，在人类学、发育生物学、分子生物学、临床医学、法医学等领域受到广泛的重视，并取得令人瞩目的成就。

1981 年，Anderson 等人完成了人类 mtDNA 全部核苷酸序列的测定。mtDNA 所含信息量小，在线粒体所含 1000 多种蛋白质中，mtDNA 仅编码呼吸链 - 氧化磷酸化系统的 13 种蛋白质亚基，其他绝大部分蛋白质亚基和维持线粒体结构和功能的蛋白质都依赖于核 DNA（nuclear DNA，nDNA）编码，在细胞质中合成后，经特定转运方式进入线粒体。此外，mtDNA 基因的表达受 nDNA 的制约，线粒体氧化磷酸酶化系统的组装和维护需要 nDNA 和 mtDNA 的协调，二者共同作用参与机体代谢调节。因此线粒体是一种半自主细胞器，受线粒体基因组和核基因组两套遗传系统共同控制（图 7-1），nDNA 与 mtDNA 基因突变均可导致线粒体中蛋白质合成受阻，细胞能量代谢缺陷。

一、线粒体基因组的结构

线粒体基因组全长 16 569bp，不与组蛋白结合，呈裸露闭环双链状，外环为重链（H 链），富含鸟嘌呤，内环为轻链（L 链），富含胞嘧啶。

mtDNA 分为编码区与非编码区，编码区为保守序列，不同种系间 75% 的核苷酸具同源性。此区包括 37 个基因：2 个基因编码线粒体核糖体的 rRNA（16S、12S）；22 个基因编码线粒体中的 tRNA，可满足线粒体蛋白质翻译中所有密码子的需要；13 个基因编码线粒体氧化磷酸化（OXPHOS）酶复合体的亚基，其中 3 个为构成细胞色素 c 氧化酶（COX）复合体（复合体Ⅳ）催化活性中心的亚单位（COXⅠ、COXⅡ和 COXⅢ），这三个亚基与细菌细胞色素 c 氧化酶是相似的，其序列在进化过程中是高度保守的，2 个为 ATP 合酶复合体（复合体Ⅴ）F_0 部分的 2 个亚基（A6 和 A8），7 个为 NADH-CoQ 还原酶复合体（复合体Ⅰ）的亚基（ND1、ND2、ND3、ND4L、ND4、ND5 和 ND6），还有 1 个编码 $CoQH_2$- 细胞色素 c 还原酶复合体（复合体Ⅲ）中细胞色素 b 的亚基。

线粒体基因组各基因之间排列极为紧凑，基因间隔区只有 87bp，占 mtDNA 总长度的 0.5%。部分区域还出现重叠，即前一个基因的最后一段碱基与下一个基因的第一段碱基相衔接，利用率极高。无启动子和内含子，缺少终止密码子，仅以 U 或 UA 结尾。因而，mtDNA 任何区域的突变都可能导致线粒体氧化磷酸化功能的病理性改变。

笔记

mtDNA 有两段非编码区，一是控制区（control-region，CR），又称 D 环区（displacement loop

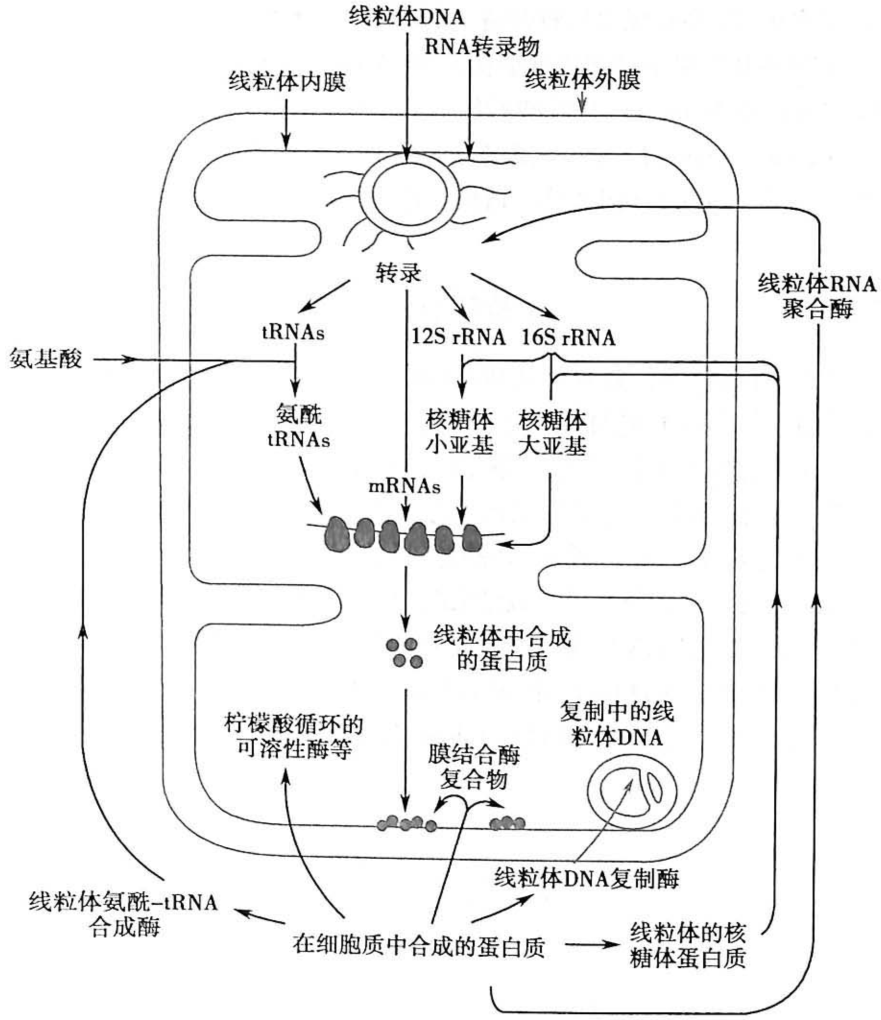


图 7-1　mtDNA 与 nDNA 的协同作用

region, D-loop)，另一个是 L 链复制起始区。D 环区位于双链 3′ 端，由 1122bp 组成（图 7-2），与 mtDNA 的复制及转录有关，包含 H 链复制的起始点（O_H）、H 链和 L 链转录的启动子（P_{H1}、P_{H2}、P_L）以及 4 个保守序列（分别在 213~235、299~315、346~363bp 和终止区 16 147~16 172bp）。

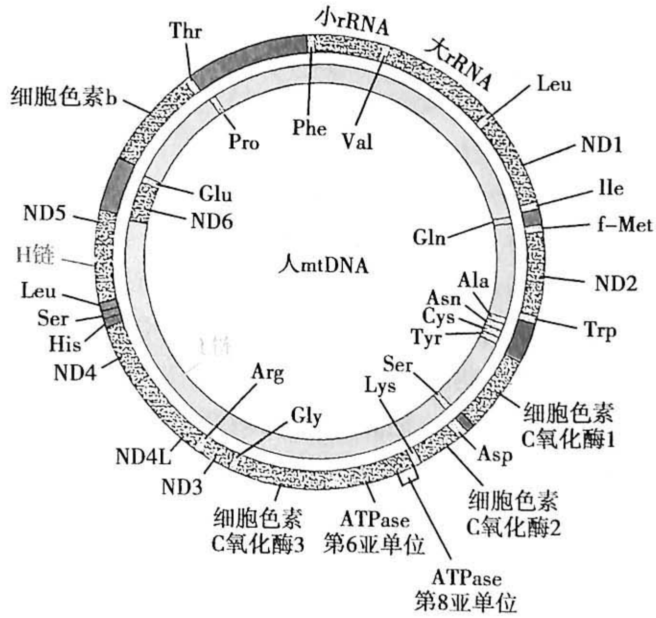


图 7-2　线粒体基因组

笔记

mtDNA 突变率极高，多态现象比较普遍，两个无关个体的 mtDNA 中碱基变化率可达 3%，尤其 D 环区是线粒体基因组中进化速度最快的 DNA 序列，极少有同源性，而且参与的碱基数目不等，其 16 024nt~16 365nt(nt：核苷酸)及 73nt~340nt 两个区域为多态性高发区，分别称为高变区Ⅰ(hypervariable regionⅠ，HVⅠ)及高变区Ⅱ(hypervariable regionⅡ，HVⅡ)，这两个区域的高度多态性导致了个体间的高度差异，适用于法医学和群体遗传学研究，如生物进化、种族迁移等。

二、线粒体 DNA 的复制

mtDNA 可进行半保留复制，其 H 链复制的起始点(O_H)与 L 链复制起始点(O_L)相隔约 2/3 个 mtDNA。复制起始于控制区 L 链的转录启动子，首先以 L 链为模板合成一段 RNA 作为 H 链复制的引物，在 DNA 聚合酶作用下，合成一条互补的 H 链，取代亲代 H 链与 L 链互补。被置换的亲代 H 链保持单链状态，这段发生置换的区域称为置换环或 D 环，故此种 DNA 复制方式称 D-环复制。随着新 H 链的合成，D 环延伸，轻链复制起始点 O_L 暴露，L 链开始以被置换的亲代 H 链为模板沿逆时针方向复制。当 H 链合成结束时，L 链只合成了 1/3，此时 mtDNA 有两个环：一个是已完成复制的环状双链 DNA，另一个是正在复制、有部分单链的 DNA 环。两条链的复制全部完成后，起始点的 RNA 引物被切除，缺口封闭，两条子代 DNA 分子分离(图 7-3)。新合成的线粒体 DNA 是松弛型的，约需 40 分钟成为超螺旋状态。

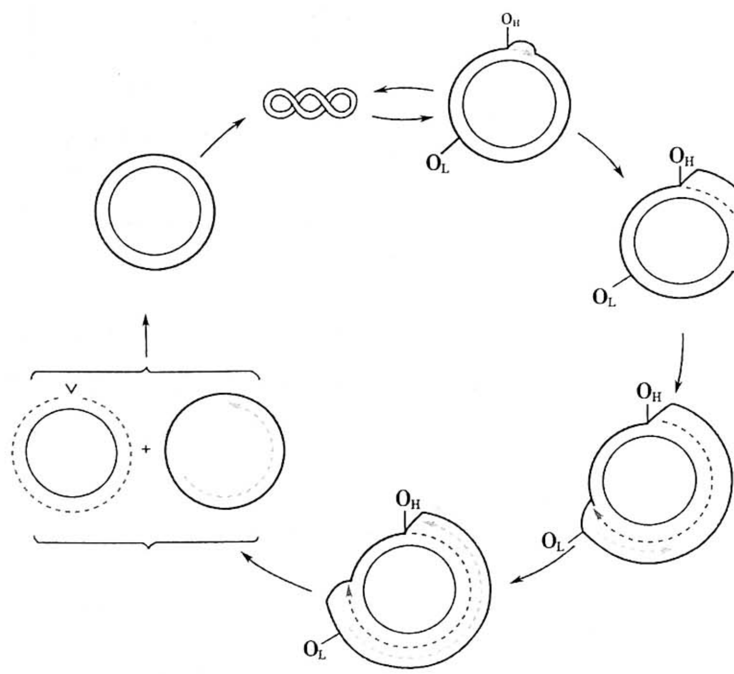


图 7-3 线粒体的 D- 环复制

多细胞生物中，mtDNA 复制并不均一，有些 mtDNA 分子合成活跃，有些 mtDNA 分子不合成。复制所需的各种酶由 nDNA 编码。

mtDNA 的复制形式除 D 环复制外，还有 θ 复制、滚环复制等，相同的细胞在不同环境中可以其中任何一种方式复制，也可以几种复制方式并存，其调节机制不明。

三、线粒体基因的转录

笔记

与核基因转录比较，mtDNA 的转录有以下特点：①两条链均有编码功能：重链编码 2 个 rRNA、12 个 mRNA 和 14 个 tRNA；轻链编码 1 个 mRNA 和 8 个 tRNA；②两条链从 D- 环区的启

动子处同时开始以相同速率转录，L链按顺时针方向转录，H链按逆时针方向转录；③ mtDNA的基因之间无终止子，因此两条链各自产生一个巨大的多顺反子初级转录产物。H链还产生一个较短的、合成活跃的RNA转录产物，其中包含2个tRNA和2个mRNA；④ tRNA基因通常位于mRNA基因和rRNA基因之间，每个tRNA基因的5′端与mRNA基因的3′端紧密相连，核酸酶准确识别初级转录产物中tRNA序列，并在tRNA两端剪切转录本，形成单基因的mRNA、tRNA和rRNA，剪切下来的mRNA无5′帽结构，在polyA聚合酶的作用下，在3′端合成一段polyA，成为成熟的mRNA。初级转录产物中无信息的片段被很快降解；⑤ mtDNA的遗传密码与nDNA不完全相同：UGA编码色氨酸而非终止信号，AGA、AGG是终止信号而非精氨酸，AUA编码甲硫氨酸兼启动信号，而不是异亮氨酸的密码子；⑥线粒体中的tRNA兼用性较强，其反密码子严格识别密码子的前两位碱基，但第3位碱基的识别有一定的自由度(称碱基摆动)，可以识别4种碱基中的任何一种，因此，1个tRNA往往可识别几个简并密码子，22个tRNA便可识别线粒体mRNA的全部密码子(表7-1)。与nDNA比较，线粒体密码子的第3位更常见的是A或C，这是线粒体密码子简并性的主要来源。

表 7-1 丙氨酸的tRNA反密码子摆动

密码子	反密码子	
	核tRNA	线粒体tRNA
GCU、GCC	GGC	UGC
GCA、GCG	UGC	

第二节 线粒体基因的突变

自从1988年发现第一个mtDNA突变以来，已发现100多个与疾病相关的点突变、200多种缺失和重排，大约60%的点突变影响tRNA，35%影响多肽链的亚单位，5%影响rRNA。mtDNA基因突变可影响OXPHOS功能，使ATP合成减少，一旦线粒体不能提供足够的能量则可引起细胞退变甚至坏死，导致一些组织和器官功能的减退，出现相应的临床症状。

一、突变率

mtDNA突变率比nDNA高10~20倍，其原因有以下几点：① mtDNA中基因排列非常紧凑，任何mtDNA的突变都可能会影响到其基因组内的某一重要功能区域；② mtDNA是裸露的分子，不与组蛋白结合，缺乏组蛋白的保护；③ mtDNA位于线粒体内膜附近，直接暴露于呼吸链代谢产生的超氧粒子和电子传递产生的羟自由基中，极易受氧化损伤。如：mtDNA链上的脱氧鸟苷(dG)可转化成羟基脱氧鸟苷(8-OH-dG)，导致mtDNA点突变或缺失；④ mtDNA复制频率较高，复制时不对称。亲代H链被替换下来后，长时间处于单链状态，直至子代L链合成，而单链DNA可自发脱氨基，导致点突变；⑤缺乏有效的DNA损伤修复能力。

确定一个mtDNA是否为致病性突变，有以下几个标准：①突变发生于高度保守的序列或发生突变的位点有明显的功能重要性；②该突变可引起呼吸链缺损；③正常人群中未发现该mtDNA突变类型，在来自不同家系但有类似表型的患者中发现相同的突变；④有杂质存在，而且杂质程度与疾病严重程度呈现正相关。

二、突变类型

mtDNA突变类型主要包括点突变、大片段重组和mtDNA数量减少。

笔记

(一)点突变

点突变发生的位置不同,所产生的效应也不同。已知的由 mtDNA 突变所引起的疾病中,2/3 的点突变发生在与线粒体内蛋白质翻译有关的 tRNA 或 rRNA 基因上,使 tRNA 和 rRNA 的结构异常,影响了 mtDNA 编码的全部多肽链的翻译过程,导致呼吸链中多种酶合成障碍;点突变发生于 mRNA 相关的基因上,可导致多肽链合成过程中的错义突变,进而影响氧化磷酸化相关酶的结构及活性,使细胞氧化磷酸化功能下降。

(二)大片段重组

mtDNA 的大片段重组包括缺失和重复,以缺失较为常见。大片段的缺失往往涉及多个基因,可导致线粒体 OXPHOS 功能下降,产生的 ATP 减少,从而影响组织器官的功能。

最常见的缺失是 8483~13 459 位碱基之间 5.0kb 的片段,该缺失约占全部缺失患者的 1/3,故称"常见缺失"(common deletion)。由于 *A8*、*A6*、*COXⅢ*、*ND3*、*ND4L*、*ND4*、*ND5* 及部分 *tRNA* 基因的丢失,造成 OXPHOS 中某些多肽不能生成,ATP 生成减少。该缺失多见于 Kearns-Sayre 综合征(KSS)、缺血性心脏病等;另一个较为常见的缺失是 8637~16 073 位碱基之间 7.4kb 的片段,两侧有 12bp 的同向重复序列。该缺失丢失了 *A6*、*COXⅡ*、*ND3*、*ND4L*、*ND4*、*ND5*、*ND6*、*cytb*、部分 *tRNA* 和 *D*- 环区的序列,多见于与衰老有关的退行性疾病;第三种常见的缺失是第 4389 至 14 812 位 10.4kb 的片段,由于大部分基因丢失,能量代谢受到严重破坏。

引起 mtDNA 缺失的原因可能是 mtDNA 分子中同向重复序列的滑动复制或同源重组,典型疾病为 KSS、慢性进行性眼外肌瘫痪等。

(三)mtDNA 数量减少

mtDNA 数量的减少可为常染色体显性或隐性遗传,即提示该病由核基因缺陷所致线粒体功能障碍。

三、突变的修复

过去人们认为线粒体中缺乏 DNA 修复系统,但近年来的研究表明,线粒体有一定的自我修复能力。

mtDNA 的修复机制主要有两种。一种为切除修复:核酸内切酶先切除损伤 DNA 片段,然后 DNA 聚合酶以未损伤链为模板,复制正确的核苷酸序列以填补形成的空缺。线粒体内存在上述过程所需的几种酶;另一种是转移修复,通过转移酶识别突变核苷酸(如甲基化核苷酸),并将该突变核苷酸清除。线粒体中虽然存在该修复类型所需的某些酶,但种类较少,清除突变碱基的能力远低于 nDNA,而且在分裂旺盛的组织中有酶活性,在分裂终末组织(如脑组织)中则无酶活性。

第三节 线粒体疾病的遗传特点

每个细胞中线粒体 DNA 拷贝数目可多达数千,因此,mtDNA 突变所引起的细胞病变就不可能像核 DNA 突变引起的细胞病变那么简单。缺失多发生于体细胞中,引起的疾病常为散发,无家族史,突变 mtDNA 随年龄增长在组织细胞中逐渐积累,故诱发的疾病在一定的年龄阶段表现并进行性加重,缺失片段的大小、位置与疾病的生化表现和严重程度是否相关尚无定论;发生在生殖细胞中的 mtDNA 突变引起母系家族性疾病。

一、母系遗传

笔记

在精卵结合时,卵母细胞拥有上百万拷贝的 mtDNA,而精子中只有很少的线粒体,受精时几乎不进入受精卵,因此,受精卵中的线粒体 DNA 几乎全都来自于卵子,来源于精子的 mtDNA

对表型无明显作用，这种双亲信息的不等量表现决定了线粒体遗传病的传递方式不符合孟德尔遗传，而是表现为母系遗传（maternal inheritance），即母亲将 mtDNA 传递给她的儿子和女儿，但只有女儿能将其 mtDNA 传递给下一代（图 7-4）。

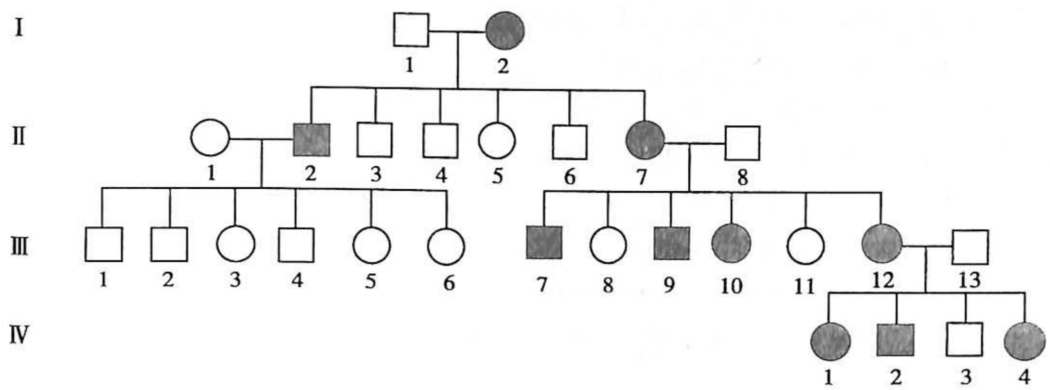


图 7-4　线粒体基因病系谱

杂质在亲子代之间的传递非常复杂，人类的每个卵细胞中大约有 10 万个 mtDNA，但只有随机的一小部分（2~200 个）可以进入成熟的卵细胞传给子代，这种卵细胞形成期 mtDNA 数量剧减的过程称"遗传瓶颈效应"（Genetic bottleneck effect）。通过"瓶颈"的 mtDNA 复制、扩增，构成子代的 mtDNA 种群类型。对于具有 mtDNA 杂质的女性，瓶颈效应限制了其下传 mtDNA 的数量及种类，产生异质 mtDNA 的数量及种类各不相同的卵细胞，造成子代个体间明显的杂质差异，甚至同卵双生子也可表现为不同的杂质水平。因此，一个线粒体疾病的女患者或女性携带者（因细胞中异常 mtDNA 未达到阈值或因核基因的影响而未发病）可将不定量的突变 mtDNA 传递给子代，子代个体之间异质的 mtDNA 的种类、水平可以不同（图 7-5），由于阈值效应，子女中得到较多突变 mtDNA 者将发病，得到较少突变 mtDNA 者不发病或病情较轻。

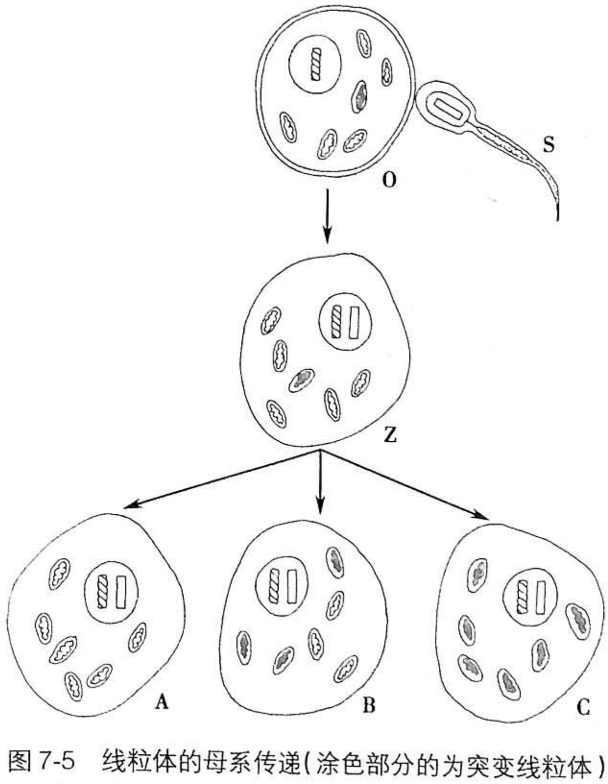


图 7-5　线粒体的母系传递（涂色部分的为突变线粒体）
图中：O 表示卵子；S 表示精子；A、B、C 表示子代细胞

Mitochondrial inheritance

1. Mitochondria have their own DNA and are inherited only from the mother.

2. Mitochondria are distributed randomly in daughter cells, so these may contain normal mitochondrial DNA, mutant DNA, or a mixture of both. There is, therefore, variable expression of disease due to mutation in mitochondrial DNA, depending upon the relative proportion of normal to mutant DNA. No affected male will transmit the disease(e.g. Leber's optic atrophy).

3. Mutations in mitochondrial DNA occur more frequently(as much as tenfold faster)than those in nuclear genes involved in oxidative phosphorylation.

4. The physiologic effect of defective mitochondrial function depends on the energy requirements of the cell.

5. Oxidative phosphorylation integrity declines with aging, paralleling the accumulation of mitochondrial DNA mutations in somatic cell.

6. The same clinical profile may result from different genetic defects, and, less commonly, an identical genetic defect can result in different phenotype.

二、杂　质

如果同一组织或细胞中的 mtDNA 分子都是一致的，称为纯质（homoplasmy）。在克隆和测序的研究中发现一些个体同时存在两种或两种以上类型的 mtDNA，称为杂质（heteroplasmy）。杂质的发生机制可能是由于 mtDNA 发生突变导致一个细胞内同时存在野生型 mtDNA 和突变型 mtDNA，或受精卵中存在的异质 mtRNA 在卵裂过程中被随机分配于子细胞中，由此分化而成的不同组织中也会存在 mtDNA 杂质差异。线粒体的大量中性突变可使绝大多数细胞中有多种 mtDNA 拷贝，称多质性。

线粒体杂质可分为序列杂质（sequence-based heteroplasmy）和长度杂质（length-based heteroplasmy），序列杂质通常仅为单个碱基的不同，2 个或 2 个以上碱基不同较少见。一般表现为：①同一个体不同组织、同一组织不同细胞、同一细胞甚至同一线粒体内有不同的 mtDNA 拷贝；②同一个体在不同的发育时期产生不同的 mtDNA。mtDNA 的杂质可以表现在编码区，也可以表现在非编码区，编码区的杂质通常与线粒体疾病相关。由于编码区和非编码区突变率以及选择压力的不同，正常人 mtDNA 的杂质高发于 D 环区。

不同组织中杂质水平的比率和发生率各不相同，中枢神经系统、肌肉杂质的发生率较高，血液中杂质的发生率较低；在成人中的发生率远远高于儿童中的发生率，而且随着年龄的增长，杂质的发生率增高。

在异质型细胞中，野生型 mtDNA 对突变型 mtDNA 有保护和补偿作用，因此，mtDNA 突变时并不立即产生严重后果。

三、阈 值 效 应

mtDNA 突变可以影响线粒体 OXPHOS 的功能，引起 ATP 合成障碍，导致疾病发生，但实际上基因型和表现型的关系并非如此简单。突变型 mtDNA 的表达受细胞中线粒体的杂质水平以及组织器官维持正常功能所需的最低能量影响，可产生不同的外显率和表现度。

笔记

杂质细胞的表现型依赖于细胞内突变型和野生型 mtDNA 的相对比例，能引起特定组织器

官功能障碍的突变 mtDNA 的最少数量称阈值。在特定组织中，突变型 mtDNA 积累到一定程度，超过阈值时，能量的产生就会急剧地降到正常的细胞、组织和器官的功能最低需求量以下，引起某些器官或组织功能异常，其能量缺损程度与突变型 mtDNA 所占的比例大致相当。

阈值是一个相对概念，易受突变类型、组织、老化程度变化的影响，个体差异很大。例如，缺失 5kb 变异的 mtDNA 比率达 60%，就急剧地丧失产生能量的能力。线粒体脑肌病合并乳酸血症及卒中样发作(MELAS)患者 tRNA 点突变的 mtDNA 达到 90% 以上，能量代谢急剧下降。

不同的组织器官对能量的依赖程度不同，对能量依赖程度较高的组织比其他组织更易受到 OXPHOS 损伤的影响，较低的突变型 mtDNA 水平就会引起临床症状。中枢神经系统对 ATP 依赖程度最高，对 OXPHOS 缺陷敏感，易受阈值效应的影响而受累。其他依次为骨骼肌、心脏、胰腺、肾脏、肝脏。如肝脏中突变 mtDNA 达 80% 时，尚不表现出病理症状，而肌组织或脑组织中突变 mtDNA 达同样比例时就表现为疾病。

同一组织在不同功能状态对 OXPHOS 损伤的敏感性也不同。如线粒体脑肌病患者在癫痫突然发作时，对 ATP 的需求骤然增高，脑细胞中高水平的突变型 mtDNA 无法满足这一需要，导致细胞死亡，表现为梗塞或梗死。

线粒体疾病的临床多样性也与发育阶段有关。例如肌组织中 mtDNA 的部分耗损或耗竭在新生儿中不引起症状，但受损的 OXPHOS 系统不能满足机体生长对能量代谢日益增长的需求，就会表现为肌病。散发性 KSS 和进行性眼外肌瘫痪(PEO)患者均携带大量同源的缺失型 mtDNA，但却有不同的临床表现：KSS 为多系统紊乱，PEO 主要局限于骨骼肌，可能是由于 mtDNA 缺失发生在囊胚期之前或之中，在胚层分化时，如果缺失 mtDNA 相对均一地进入所有胚层，将导致 KSS；仅分布在肌肉内将导致 PEO。

突变 mtDNA 随年龄增加在细胞中逐渐积累，因而线粒体疾病常表现为与年龄相关的渐进性加重。在一个伴有破碎红纤维的肌阵挛癫痫(MERRF)家系中，有 85% 突变 mtDNA 的个体在 20 岁时症状很轻微，但在 60 岁时临床症状却相当严重。

四、不均等的有丝分裂分离

细胞分裂时，突变型和野生型 mtDNA 发生分离，随机地分配到子细胞中，使子细胞拥有不同比例的突变型 mtDNA 分子，这种随机分配导致 mtDNA 杂质变化的过程称为复制分离。在连续的分裂过程中，杂质细胞中突变型 mtDNA 和野生型 mtDNA 的比例会发生漂变，向纯质的方向发展。分裂旺盛的细胞(如血细胞)往往有排斥突变 mtDNA 的趋势，经无数次分裂后，细胞逐渐成为只有野生型 mtDNA 的纯质细胞。突变 mtDNA 具有复制优势，在分裂不旺盛的细胞(如肌细胞)中逐渐积累，形成只有突变型 mtDNA 的纯质细胞。漂变的结果，表型也随之发生改变。

(李晓文)

笔记

第八章　人类染色体

染色体(chromosome)是遗传物质(基因)的载体。它由DNA和蛋白质等构成,具有储存和传递遗传信息的作用。真核细胞的基因大部分存在于细胞核内的染色体上,通过细胞分裂,基因随着染色体的传递而传递,从母细胞传给子细胞、从亲代传给子代。各种不同生物的染色体数目、形态、大小各具特征;而在同种生物中,染色体的形态、数目是恒定的。因此,染色体数目和形态是物种的标志。

Mammalian chromosomes have two biological functions

To perpetuate the hereditary material during development of an individual. By replicating and ensuring that duplicated equally between daughter cells during mitotic cell division, they perpetuate the DNA within the cells of an individual during development, growth and cell turnover.

To shuffle the hereditary material between successive generations. This is achieved by meiotic mechanisms entailing independent assortment of and recombination between parental homologs.

人类染色体研究已有100多年的历史。1888年,德国解剖学家Waldeyer根据细胞有丝分裂和生殖细胞减数分裂观察到的现象,提出了染色体这一名词。但由于实验技术和研究方法的限制,对人类染色体数目的确定经历了漫长的历程。直到1956年,蒋有兴(Tjio)和Leven的实验才明确证实了人类体细胞的染色体数目为46条。此后染色体技术很快被应用于临床。1959年,Lejeune对3例Down综合征患儿进行了染色体检查,发现患者比正常人多了一条第21号染色体,从而确诊了第一例染色体病;1960年,人们发现了慢性粒细胞性白血病患者的Ph小体;1968年,Q显带技术问世,并相继出现了各种染色体显带技术,提高了染色体分析的精确性,发现了一些过去所不能发现的染色体结构异常;1976年,高分辨显带技术的出现,加速了染色体研究的步伐。20世纪80年代末分子生物学研究迅速发展,并与细胞遗传学结合,出现了分子细胞遗传学这一新的研究领域。分子细胞遗传学是综合利用细胞遗传学和分子遗传学技术或结合其他某种技术以解决单独应用细胞遗传学技术无法解决的染色体异常或变异。目前可以从检测单个碱基突变至10kb DNA的缺失,从基因水平上揭示各种遗传病的本质。

第一节　人类染色体的基本特征

一、染色质和染色体

染色质(chromatin)和染色体实质上是同一物质在不同细胞周期、执行不同生理功能时不同的存在形式。在细胞从间期到分裂期过程中,染色质通过螺旋化凝缩(condensation)成为染色体,而在细胞从分裂期到间期过程中,染色体又解螺旋舒展成为染色质。

(一)染色质

笔记

染色质是间期细胞核中伸展开的DNA蛋白质纤维。间期细胞核的染色质可根据其所含核蛋

白分子螺旋化程度以及功能状态的不同，分为常染色质（euchromatin）和异染色质（heterochromatin）。

1. 常染色质和异染色质　常染色质在细胞间期螺旋化程度低，呈松散状，染色较浅而均匀，含有单一或重复序列的DNA，具有转录活性，常位于间期细胞核的中央部位。异染色质在细胞间期螺旋化程度较高，呈凝集状态，而且染色较深，多分布在核膜内表面，其DNA复制较晚，含有重复DNA序列，很少进行转录或无转录活性，是间期核中不活跃的染色质。异染色质通常具有三个特点：①在细胞间期处于凝缩状态；②是遗传惰性区，只含有不表达的基因；③复制时间晚于其他染色质区域。异染色质又分为两种：一种称为结构异染色质（constitutive heterochromatin）或称专性异染色质。结构异染色质是异染色质的主要类型，这类异染色质在各种细胞中总是处于凝缩状态（正异固缩），一般为高度重复的DNA序列，没有转录活性，常见于染色体的着丝粒区、端粒区、次缢痕以及Y染色体长臂远端2/3区段等；另一种叫功能异染色质或称为兼性异染色质（facultative heterochromatin），这类染色质是在特定细胞或在一定发育阶段由常染色质凝缩转变而形成的。在浓缩时，基因失去了活性，无转录功能；当其处于松散状态时，又能够转变为常染色质，恢复其转录活性（负异固缩）。如X染色质就是一种兼性异染色质（表8-1）。

表8-1　常染色质与异染色质的特性比较

特征	常染色质	异染色质
数量和分布	一般占染色体的极大部分	一般占染色体的少部分，位于着丝粒区、端粒、核仁形成区，染色体的中间、末端及整个染色体臂
染色反应	正常染色反应	特有染色反应
DNA复制	正常复制	晚复制
凝缩程度	折叠疏松	折叠紧密
固缩行为	间期解螺旋，分裂时形成螺旋，分裂中期达到高峰	异固缩（正、负异固缩）
组成特性	含单一和重复序列，能进行转录	结构异染色质含重复和非重复DNA，不能转录；功能异染色质含有活动基因，有转录活性
化学性质	无差别	无差别

2. 性染色质　性染色质（sex chromatin）是X和Y（染色体）在间期细胞核中显示出来的一种特殊结构。包括X染色质和Y染色质。

（1）X染色质（X chromatin）：1949年，Barr等人在雌猫神经元细胞核中发现一种浓缩小体，在雄猫中则见不到这一结构。进一步研究发现，除猫以外，其他雌性哺乳类动物（包括人类）间期细胞中也同样存在这种显示性别差异的结构。而且不仅是神经元细胞，在其他细胞的间期核中也可以见到这一结构。称之为性染色质，也称X染色质或X小体（图8-1）。

正常女性的间期细胞核中紧贴核膜内缘有一个染色较深，大小约为1μm的椭圆形小体，即X染色质。正常男性则没有X染色质。为什么正常男女性之间的X染色质存在差异？女性两个X染色体上的每个基因的两个等位基因所形成的产物，为什么不比只有一个X染色体半合子的男性的相应基因产物多？为什么某一X连锁的突变基因纯合女性的病情并不比半合子的男性严重？1961年，女科学家Lyon提出了X染色体失活的假说（Lyon假说）对这些问题进行了解释。该假说的要点如下：①失活发生在胚胎发育早期（人类晚期囊胚期——约第16天左右）；②X染色体的失活是随机的，异固缩的X染色体可以来自父亲也可以来自母亲；③失活是完全的，雌性哺乳动物体细胞内仅有一条X染色体是有活性的，另一条X染色体在遗传上是失活的；④失活是永久的和克隆式繁殖的。一旦某一特定的细胞内的X染色体失活，那么由此细胞而增殖的所有子代细胞也总是这一个X染色体失活。如果是父源的X染色体失活，则其子细胞中失活的X染色体也是父源的，所有这个细胞的子代细胞中都将表达有活性的母源X染色体。

笔记

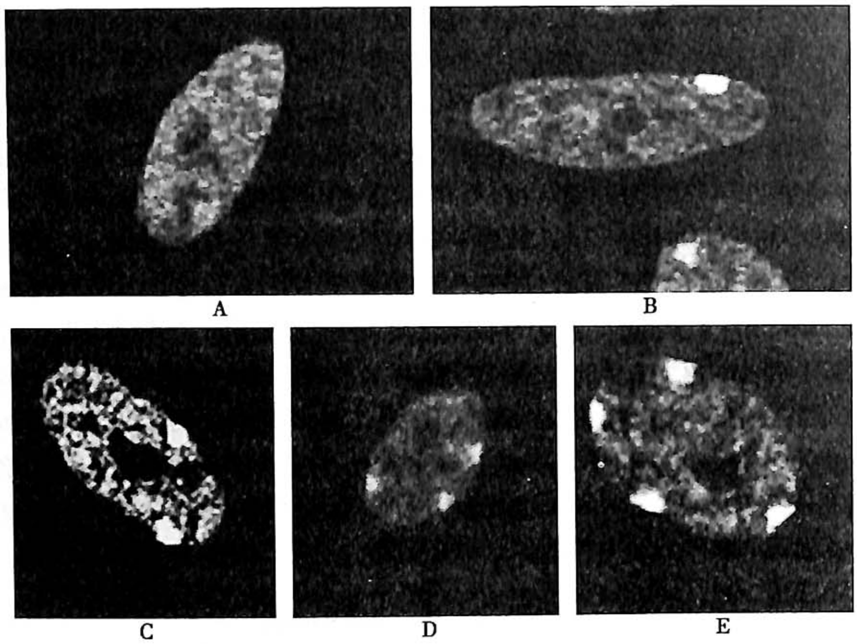


图 8-1　X 染色质
图中：A、B、C、D、E 分别为含 0、1、2、3、4 个 X 染色质

在一个正常女性的细胞中，失活的 X 染色体既有父源的，也有母源的。因此，失活是随机的，但却是恒定的。

Lyon 同时也注意到间期核内 X 染色质数目总是比 X 染色体数目少 1，即 XX 者有 1 个 X 染色质，XXX 者有 2 个 X 染色质。因此，两个 X 染色体中有 1 个 X 染色体是异固缩的，并且是迟复制的。在细胞代谢中，异固缩的 X 染色体没有活性，只有 1 个 X 染色体有活性。在异常细胞中具有的额外 X 染色体也无活性。对于正常男性，单个的 X 染色体不发生异固缩，而且任何时候都是有活性的，故无 X 染色质。

X 染色质在临床上有重要的应用价值，如可根据 X 染色质的有无来鉴别胎儿性别，特别对 X 染色体数目异常的个体，且为嵌合体时，X 染色质分析可为分析者节省时间，并提高分析准确率。

需要指出的是，虽然 X 染色体失活通常是随机的，但结构异常的 X 染色体，如有缺失的 X 染色体是优先失活的；另一方面，在 X 染色体平衡易位携带者个体中，通常是正常的 X 染色体优先失活。另外值得注意的是，虽然 X 失活是广泛的，但并不是完全的，失活的 X 染色体上基因并非都失去了活性，有一部分基因仍保持一定活性。据估计，人类 X 染色体上约有 1/3 的基因可能逃避完全失活（图 8-2）。因此当 X 染色体数目偏离正常数目时，个体就表现出了多种异常临床症状。如 47，XXY 的个体不同于 46，XY 的个体；47，XXX 的个体不同于 46，XX 的个体，而且 X 染色体越多时，表型的异常更严重。

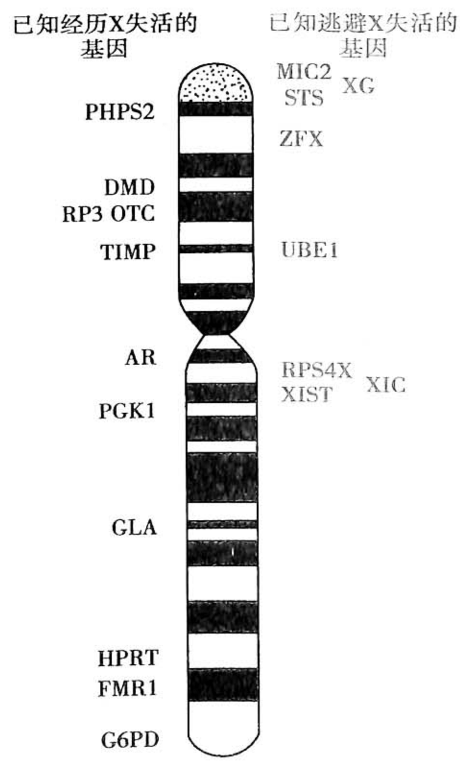


图 8-2　X 染色体逃避失活基因

（2）Y 染色质（Y chromatin）：正常男性的间期细胞用荧光染料染色后，在细胞核内可出现一个强荧光小体，直径为 0.3μm 左右，称为 Y 染色质或 Y 小体（图 8-3）。研究发现 Y 染色体长臂远端部分为异染色质，可被荧光染

笔记

料染色后发出荧光。Y 染色质是男性细胞中特有的，女性细胞中不存在。与 X 染色质不同的是，细胞中 Y 染色质的数目与 Y 染色体的数目相同。如核型为 47,XYY 的个体，细胞核中有两个 Y 染色质。Y 染色质在性别鉴定和 Y 染色体数目异常的分析中也有重要的应用价值。

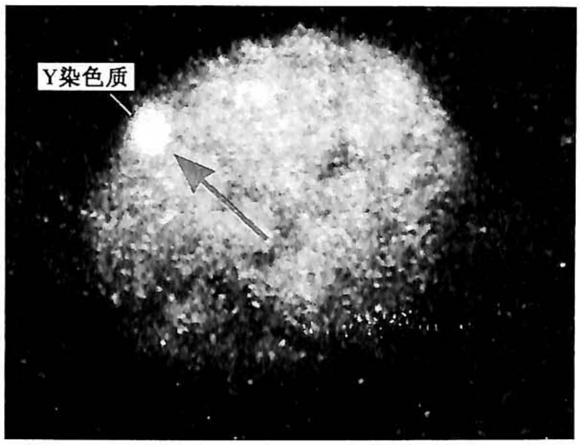


图 8-3 Y 染色质

（二）染色体

染色质由无数个重复的核小体(nucleosome)亚单位构成。核小体则由 4 种组蛋白（H2A、H2B、H3、H4 各 2 个分子）组成的八聚体核心表面围以长约 146bp 的 DNA 双螺旋所构成，此时 DNA 分子被压缩了 6 倍。组蛋白 H1 位于相邻的两个核小体的连接区 DNA 表面，核小体进一步折叠或卷曲产生 1/40 倍压缩的 30nm 纤维状结构，相当于基本染色质丝。染色质丝进一步螺旋化，形成环状结构，这些环的基部附着于非组蛋白构成的“支架”上。这种纤维的直径约为 240nm，它可能是间期染色体的最终包装水平，称为染色单体丝。染色体包装的最后阶段发生在细胞进入有丝分裂或减数分裂时。染色单体丝通过围绕中心轴螺旋缠绕和向染色体中心方向的压缩作用形成染色体。至此，几厘米长的 DNA 成为几微米长的染色体，其长度约为原来的万分之一（图 8-4）。这种有效的包装方式，使细胞在分裂过程中能够把携带遗传信息的 DNA 从染色体形式平均分配给子细胞。

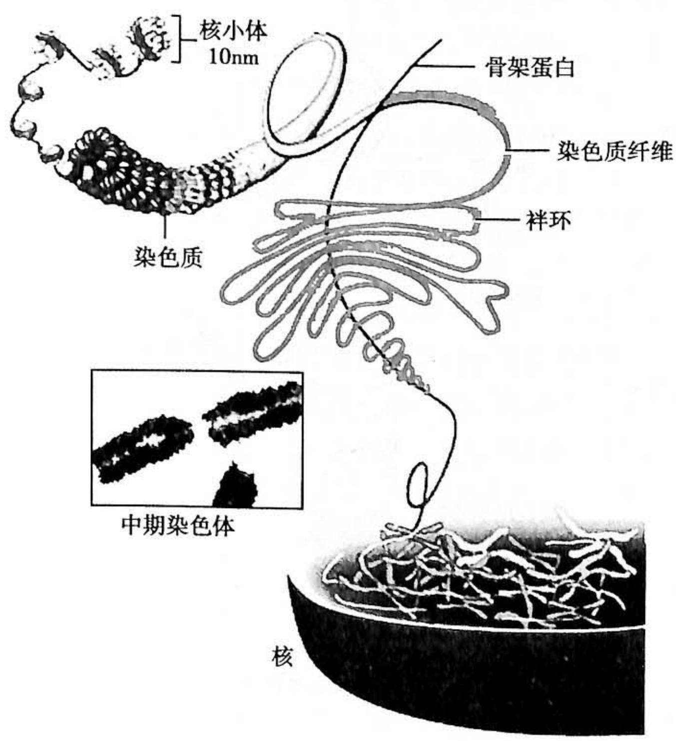


图 8-4 从 DNA 到染色体水平的压缩过程

二、人类染色体的数目、结构和形态

（一）人类染色体的数目

不同物种生物的染色体数目各不相同，而同一物种的染色体数目是相对恒定的。例如，果

笔记

蝇的染色体数目为6，小鼠染色体数为40。染色体数目的恒定对维持物种的稳定性具有重要意义，染色体数目也是物种鉴定的重要标志之一。

在真核生物中，一个正常生殖细胞(配子)中所含的全套染色体称为一个染色体组，其所包含的全部基因称为一个基因组(genome)。具有一个染色体组的细胞称为单倍体(haploid)，以n表示；具有两个染色体组的细胞称为二倍体(diploid)，以2n表示。人类正常体细胞染色体数目是46，即2n=46条，正常性细胞(精子或卵子)中染色体数为23条，即n=23条。

(二)人类染色体的结构、形态

在细胞增殖周期中的不同时期，染色体的形态结构不断地变化着。有丝分裂中期染色体的形态最典型，可以在光学显微镜下观察，常用于染色体研究和临床上染色体病的诊断。

每一中期染色体都具有两条染色单体(chromatid)，互称为姐妹染色单体，它们各含有一条DNA双螺旋链。两条单体之间由着丝粒(centromere)相连接，着丝粒处凹陷缩窄，称初级(主)缢痕(primary constriction)。着丝粒是纺锤体附着的部位，在细胞分裂中与染色体的运动密切相关，失去着丝粒的染色体片段通常不能在分裂后期向两极移动而丢失。着丝粒将染色体划分为短臂(p)和长臂(q)两部分。在短臂和长臂的末端分别有一特化部位，称为端粒(telomere)。端粒起着维持染色体形态结构的稳定性和完整性的作用。在某些染色体的长、短臂上还可见凹陷缩窄的部分，称为次级缢痕(secondary constriction)。人类近端着丝粒染色体的短臂末端有一球状结构，称为随体(satellite)。随体柄部为缩窄的次级缢痕，该部位与核仁的形成有关，称为核仁形成区或核仁组织者区(nucleolus organizing region，NOR)(图8-5)。核仁组织者区含有核糖体RNA基因18S和28S的rDNA，其主要功能是转录rRNA，参与核糖体大亚基前体的合成。

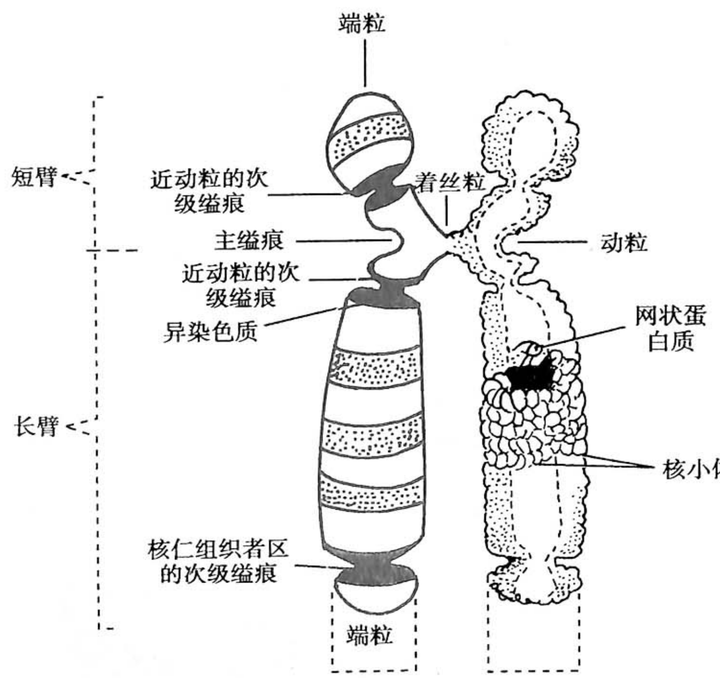


图8-5　中期染色体的形态特征

染色体上的着丝粒位置是恒定不变的，根据着丝粒的位置可将染色体分为4种类型：①中着丝粒染色体(metacentric chromosome)，着丝粒位于或靠近染色体中央。若将染色体全长分为8等份，则着丝粒位于染色体纵轴的1/2~5/8之间，并将染色体分为长短相近的两个臂；②亚中着丝粒染色体(submetacentric chromosome)，着丝粒位于染色体纵轴的5/8~7/8之间，其将染色体分为长短不同的两个臂；③近端着丝粒染色体(acrocentric chromosome)，着丝粒靠近一端，位于染色体纵轴的7/8~末端之间，短臂很短；④端着丝粒染色体(telocentric chromosome)，着丝粒位

笔记

于染色体的末端，没有短臂。人类正常染色体只有前三种类型，即中着丝粒染色体、亚中着丝粒染色体和近端着丝粒染色体(图8-6)。

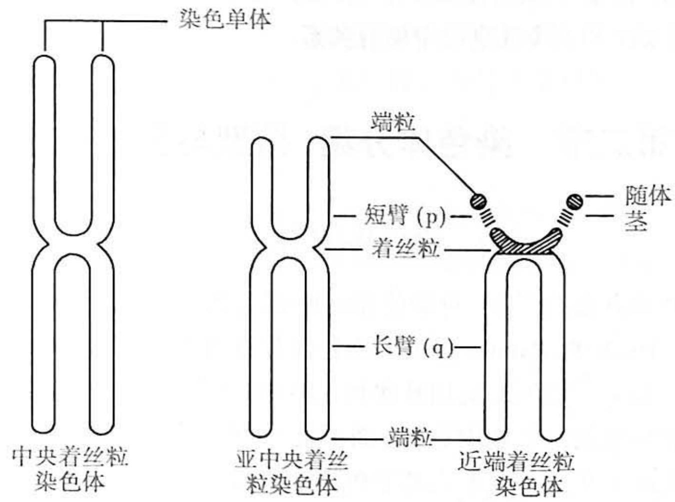


图8-6　人类染色体的3种类型图解

三、性别决定及性染色体

人类性别是由细胞中的性染色体所决定的。在人类的体细胞中有23对染色体，其中22对染色体与性别无直接关系，称为常染色体(autosome)。常染色体中的每对同源染色体的形态、结构和大小都基本相同；而另外一对与性别决定有明显而直接关系的染色体称为性染色体(sex chromosome)，其中包括X染色体和Y染色体。两条性染色体的形态、结构和大小都有明显的差别。X染色体的长度介于C组第6号和第7号染色体之间，而Y染色体的大小通常与G组第21号和22号染色体相当。男性的性染色体组成为XY，而在女性细胞中的性染色体组成为XX，即男性为异型性染色体，女性为同型性染色体。这种性别决定方式为XY型性别决定。因此，在配子发生时，男性可以产生两种精子，含有X染色体的X型精子和含有Y染色体的Y型精子，两种精子的数目相等；而女性则由于细胞中有两条相同的X染色体，因此，只能形成一种含有X染色体的卵子。受精时，X型精子与卵子结合，形成性染色体组成为XX的受精卵，将来发育成为女性；而Y型精子与卵子结合则形成性染色体组成为XY的受精卵，将来发育成为男性。所以人类的性别是精子和卵子在受精的瞬间决定的，确切地说是由精子决定的。在自然状态下，不同的精子与卵子的结合是随机的，因而人类的男女比例大致保持1∶1。

很显然，性别是由精子中带有的X染色体或Y染色体所决定的，而X染色体和Y染色体在人类性别决定中的作用并不相等。一个个体无论其有几条X染色体，只要有Y染色体就决定男性表型(睾丸女性化患者除外)。因为Y染色体的短臂上有一个决定男性的基因，即睾丸决定因子(testis-determining factor，TDF)基因，*TDF*基因是性别决定的关键基因。性染色体异常的个体，如核型为47，XXY或48，XXXY等，他们的表型是男性，但却是一个不正常的男性。没有Y染色体的个体，其性腺发育基本上是女性特征，即使只有一条X染色体如核型为45，X的个体，其表型也是女性，但却是一个表型异常的女性。

目前认为人类Y染色体是由两个在遗传学上明显不同的部分组成，即拟常染色体区域和Y特异区域所组成。拟常染色体区域位于X和Y染色体的短臂末端，是X和Y染色体的同源区，X染色体和Y染色体之间可以在拟常染色体区域重组，此区内的交换并不表现典型的连锁关系。通过重组分析可以绘制该区域的基因图。Y特异区域在正常情况下不与X染色体发生重组，在减数分裂中作为一个整体分离并编码几个基因，睾丸决定因子基因位于这个区域内，这

笔记

些基因对性腺分化及男性生育能力是必需的。

1990 年，Sinclair 等发现了性别决定区域 Y(sex-determining region Y, *SRY*)，并且认为是 TDF 的最佳候选基因。*SRY* 位于 Y 染色体短臂末端，其产物为 SRY 蛋白，决定睾丸的形成，而且有越来越多的证据表明 *SRY* 和人类性别决定确有关系。

第二节　染色体分组、核型与显带技术

一、染色体的研究方法

以前由于的技术和方法的限制，对染色体的研究受到一定的影响。尤其是染色体数目的研究结果很不一致。1923 年，Painter 提出了染色体数目为 2n = 48 的观点，一直被多数学者所承认。直到 1956 年，Levan 和 Tjio 应用秋水仙素(纺锤丝抑制剂)和低渗技术，在流产的胎儿肺组织培养中确定这些细胞的染色体是 46，而不是 48 条。英国学者 Ford 和 Hamerton 的研究结果支持了他们的结论。从此肯定了人类染色体数目为 2n = 46，这标志着现代细胞遗传学的开始。

(一) 染色体标本的制作

染色体的形态结构在细胞增殖周期中是不断运动变化的，一般在有丝分裂中期，染色体的形态最典型、最易辨认和区别。因此是分析染色体的最好阶段。实验材料可以是体外培养细胞、外周血淋巴细胞、骨髓细胞、胸水细胞、腹水细胞、性腺活检标本、胎儿绒毛标本、实体瘤标本、胎儿羊水细胞以及皮肤、肝、肾等标本。这些细胞标本大都要经过体外培养后才能制作成染色体标本，只有少数标本可以直接用于制作染色体标本，如骨髓细胞、胎儿绒毛以及胸水、腹水和性腺活检标本等。

制备染色体标本首先要获得大量的中期分裂象。一般而言，有丝分裂中期染色体在细胞核中相互交错缠绕，只有把它们分散开来才能便于观察。秋水仙素有抑制纺锤丝蛋白合成的作用，能抑制分裂中期的活动，使细胞分裂停止在中期，从而获得大量的中期分裂象；同时为了得到分散良好的分裂象，可采用低渗液处理细胞。由于低渗液可使细胞体积膨大、破裂，有助于染色体散开；再经固定液固定处理后滴片，并用吉姆萨(Giemsa)染料染色，就可得到非显带染色体标本。

(二) 染色体显带

染色体显带(chromosome banding)技术是在非显带染色体的基础上发展起来的，它能显示染色体本身更细微的结构，有助于准确地识别每一条染色体及诊断染色体异常疾病。所谓显带染色体是指染色体标本经过一定程序处理，并用特定染料染色，使染色体沿其长轴显现明暗或深浅相间的横行带纹，也称为染色体带(chromosomal band)。这种使染色体显带的方法，则称为显带技术。通过显带技术，使各号染色体都显现出独特的带纹，从而构成染色体的带型(banding pattern)。带型是反映调节 DNA 复制、修复、转录和遗传重组的基因组的功能结构。每对同源染色体的带型基本相同而且稳定，非同源染色体的带型各不相同。染色体显带现象是染色体本身存在着“带”的结构。在未经显带处理的染色体标本上也可以直接观察到带的存在。但用特殊方法处理后，再用染料着色，带纹会更清楚。一般认为，易被吉姆萨深染的阳性带为富含 A-T 的染色体节段，复制晚，含基因较少；相反富含 G-C 的染色体节段复制早，含基因较多，不易着色，称为阴性带。据报道已被定位的基因绝大部分都在阴性带区。人类染色体能显现出近 2000 条带纹，这些带再融合成一般显微镜下可见的 300~850 条带左右。

显带技术主要有 G 带、C 带、Q 带、R 带、T 带、N 带和高分辨染色体分析技术等。其他技术还有姐妹染色单体互换技术、染色体原位杂交技术和染色体脆性部位检测技术等。

笔 记

二、染色体核型

一个体细胞中的全部染色体，按其大小、形态特征顺序排列所构成的图像就称为核型（karyotype）。在完全正常的情况下，一个体细胞的核型一般可代表该个体的核型。将待测细胞的核型进行染色体数目、形态特征的分析，确定其是否与正常核型完全一致，称为核型分析（karyotype analysis）。

（一）人类染色体非显带核型

非显带染色体核型是按常规染色方法所得到的染色体标本，一般用 Giemsa 染色，使染色体（除着丝粒和次缢痕外）都均匀着色，因此，非显带染色体核型很难准确鉴别出组内染色体的序号。1960 年在美国丹佛、1963 年在英国伦敦、1966 年在美国芝加哥召开过三次国际会议，制定了人类有丝分裂染色体的识别、编号、分组以及核型描述（包括染色体数目和结构异常的核型描述）等统一的标准命名系统。根据这一命名系统，1~22 号为常染色体，是男女共有的 22 对染色体；其余一对随男女性别而异，为性染色体，女性为 XX，男性为 XY；将这 23 对染色体依照大小递减顺序和着丝粒位置分为 A、B、C、D、E、F、G 7 个组，A 组最大，G 组最小。X 染色体列入 C 组，Y 染色体列入 G 组（图 8-7，表 8-2）。

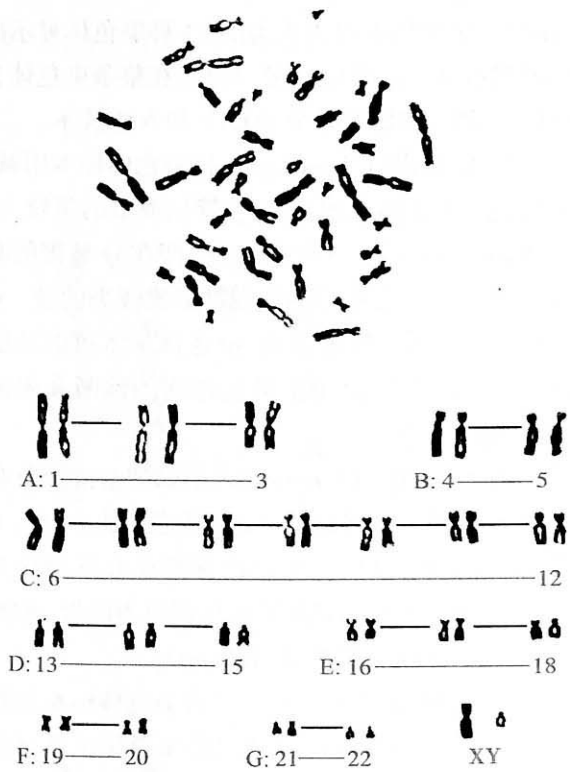


图 8-7　染色体非显带核型图

核型的描述包括两部分内容，第一部分是染色体总数，第二部分是性染色体的组成，两者之间用“，”分隔开。正常女性核型描述为：46，XX，正常男性核型描述为：46，XY。在正常核型中，染色体是成对存在的，每对染色体在形态结构、大小和着丝粒位置上基本相同，其中一条来自父方的精子，一条来自母方的卵子，称为同源染色体（homologous chromosome）；而不同对染色体彼此称为非同源染色体。由于非显带染色体标本不能将每一条染色体本身的特征完全显示出来。因此，只能根据各染色体的大致特征（大小、着丝粒位置）来

表 8-2　人类核型分组与各组染色体形态特征（非显带标本）

组号	染色体号	大小	着丝粒位置	次缢痕	随体	可鉴别程度
A	1~3	最大	中（1、3 号） 亚中（2 号）	1 号常见		可鉴别
B	4~5	次大	亚中			难鉴别
C	6~12、X	中等	亚中	9 号常见		难鉴别
D	13~15	中等	近端		有	难鉴别
E	16~18	小	中（16 号） 亚中（17、18 号）	16 号常见		16 号可鉴别， 17、18 号难鉴别
F	19~20	次小	中			难鉴别
G	21~22、Y	最小	近端		21、22 号有，Y 无	难鉴别

笔记

识别染色体，即使是最有经验的细胞遗传学家，也只能较准确地识别出1、2、3、16号和Y等几条染色体，对B、C、D、F和G组的染色体，只能识别出属于哪一组，而对组内相邻号的染色体之间很难区分；并且，对于染色体所发生的一些结构畸变，例如易位、倒位和微小的缺失等均不能检出，这对染色体异常，特别是结构畸变的研究与临床应用受到极大的限制。因此，从1959年，Lejeune发现第一例人类染色体病至1968年的10年中，人们只发现了10多种染色体异常综合征，并且主要是染色体数目异常的病例。

（二）人类染色体显带核型

1968年，瑞典细胞化学家Caspersson等应用荧光染料氮芥喹吖因（quinacrine mustard，QM）处理染色体后，在荧光显微镜下可观察到染色体沿其长轴显示出一条条宽窄和亮度不同的横纹，即染色体的带（band）。这一显带技术称Q显带（Q banding），所显示的带纹称为Q带（Q band）。显带技术可将人类的24种染色体显示出各自特异的带型。随后又出现了其他几种染色体显带技术，包括与Q带一样能在整条染色体长度上显示条带的G带和R带技术，还有只在染色体特定区域显示条带的C、T和N带技术。

1. G显带（G banding）　将染色体标本用碱、胰蛋白酶或其他盐溶液处理后，再用Giemsa染液染色，染色体上出现与Q带相类似的带纹，在普通显微镜下，可见深浅相间的带纹，称G带（G band），G带与Q带相对应，即在Q显带的亮带的相应部位，被Giemsa染成深染的带，而在Q显带中暗带的相应部位则被染成浅染的带。G显带方法简便，带纹清晰，染色体标本可以长期保存，因此被广泛用于染色体病的诊断和研究（图8-8）。

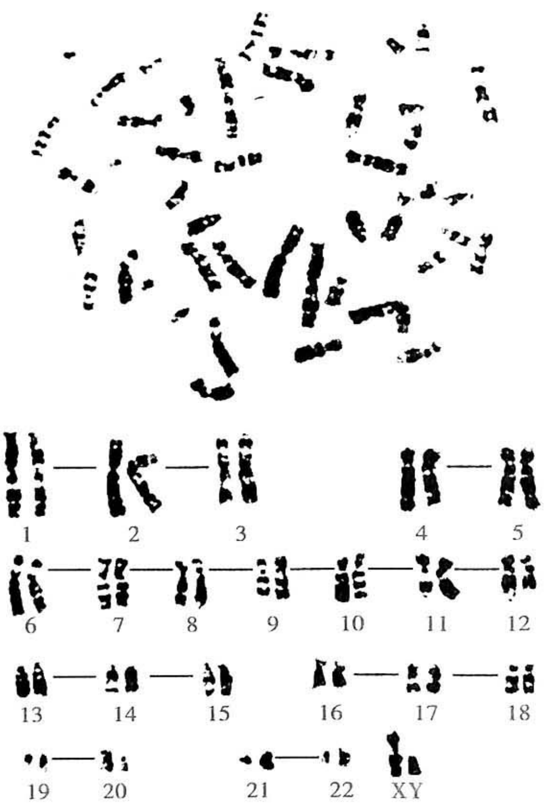


图8-8　G显带核型图

2. R显带（R banding）　用磷酸盐溶液及高温处理标本后，再用Giemsa染色，显示出与G带相反的带，即G显带中的深带在R显带中为浅带，G显带中的浅带在R显带中为深带，称反带（reverse band）或R带（R band）。

3. T显带（T banding）　将染色体标本加热处理后，再用Giemsa染色可使染色体末端区段特异性深染，称T带（T band）。T显带法是R显带法的分支，只是其仅显示染色体末端的端粒部分，因此也称端粒带（telomere banding）。

4. C显带（C banding）　用NaOH或$Ba(OH)_2$处理标本后，再用Giemsa染色，可使着丝粒和次缢痕的结构异染色质部分深染，如1、9、16号染色体的次缢痕以及Y染色体长臂远端的2/3的区段，所显示的带纹称C带（C band）（图8-9）。C显带可用于检测Y染色体、着丝粒区以及次缢痕区的变化。

5. N显带　用硝酸银染色，可使染色体的随体及核仁形成区（NOR）呈现出特异性的黑色银染物，这种银染色阳性的NOR称为Ag-NOR。研究表明，Ag-NOR的可染性取决于它的功能活性，即具转录活性的NOR着色，但受染物质不是次缢痕本身，而是附近与rDNA转录有关的一种酸性蛋白。

（三）G显带染色体的识别

G显带核型分析已成为目前临床常规应用的染色体病诊断的手段之一。在进行G带带型

笔记



图 8-9　C 显带核型图

描述时，“深带”表示被 Giemsa 着色的带纹，“浅带”表示不着色或基本不着色的带纹。“浓”、“淡”表示深带着色的强度。近侧段、中段、远侧段表示距离着丝粒的远近（图 8-10）。

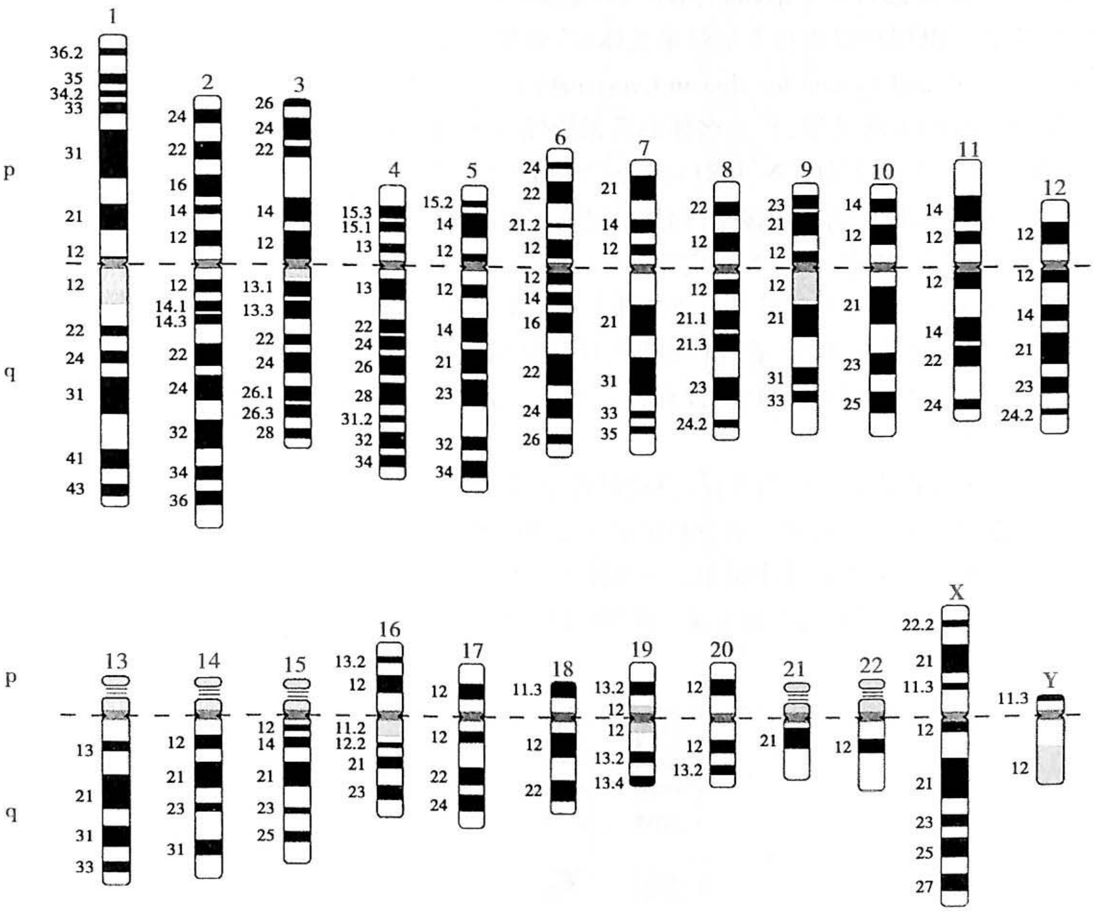


图 8-10　人类 G 显带染色体模式图

（四）人类染色体的多态性

人类染色体数目和形态结构是相对恒定的，但研究发现，在正常健康人群中，存在着各种染色体恒定的微小变异，包括结构、带纹宽窄和着色强度等。这类恒定而微小的变异是按照孟德尔方式遗传的，通常没有明显的表型效应或病理学意义，称为染色体多态性（chromosomal polymorphism）。

染色体多态性常见的部位包括：① Y 染色体的长度变异，这种变异存在着种族差异。主要变异部位是 Y 染色体长臂结构异染色质区，即长臂远端约 2/3 区段的长度变异。如果 Y 染色体大于 F 组或大于第 18 号染色体，称为“长 Y”、“大 Y”或“巨 Y”，描述为 Yq^{+}；若 Y 染色体的长度为 G 组染色体长度的 1/2 以下，称“小 Y”染色体，描述为 Yq^{-}，但这种现象比较罕见。② D 组、G

笔记

组近端着丝粒染色体的短臂、随体及随体柄部次缢痕区(NOR)的变异。表现为随体的有无、大小及重复(双随体)等;短臂、次缢痕区的增长或缩短。③第1、9和16号染色体次缢痕的变异,表现为次缢痕的有无或长短的差异。此外,在1、9和16号染色体的着丝粒异染色质区也可出现多态性的倒位。

染色体的多态性变异主要发生在结构异染色质区,因此一般没有明显的表型效应和病理学意义,也就是说一般没有不良的临床后果。但近年来的研究资料显示,某些多态现象与临床症状有关。因此染色体多态性与表型效应之间的关系尚有待于进一步研究。

染色体多态现象是一种较稳定的结构变异,并以一定的遗传方式传给下一代,而且可在显微镜下观察到,因此可以作为一种遗传标志,应用于临床实践。

三、人类染色体命名的国际体制(ISCN)

1971年在巴黎召开的第四届国际人类细胞遗传学会议以及1972年召开的爱丁堡会议,提出并确定了识别和描述每个显带染色体区、带的标准,称为人类细胞遗传学命名的国际体制(An International System for Human Cytogenetics Nomenclature,ISCN)。随着细胞遗传学和分子遗传学技术的不断进步,该命名体制后来历经多次国际会议讨论的修订和完善,形成不同版本,如《ISCN(1978)》《ISCN(1981)》、《ISCN(1995)》、《ISCN(2005)》等。目前最新的是《ISCN(2013)》。ISCN不仅广为人们接受,而且也促进和提高了国际的学术交流。

每条显带染色体根据ISCN规定的界标(landmark)划分为若干个区,每个区(region)又包括若干条带(band)。界标是确认每一染色体上具有重要意义的、稳定的、有显著形态学特征的指标,包括染色体两臂的末端、着丝粒和某些稳定且显著的带。两相邻界标之间为区。每一条染色体都是由一系列连贯的带组成,没有非带区。它借助其亮-暗或深-浅的着色强度,清楚地与相邻的带相区别。

每一染色体都以着丝粒为界标,分成短臂(p)和长臂(q)。一般沿着染色体的臂从着丝粒开始向远端连续地标记区和带。着丝粒区定义为10,向着短臂部分称为p10,面向长臂部分称为q10,但p10和q10并不在图中标出。每条臂上与着丝粒相连的部分定义为1区,稍远的区定义为2区,依此类推。界标所在的带属于此界标以远的区,并作为该区的第1带(图8-11)。

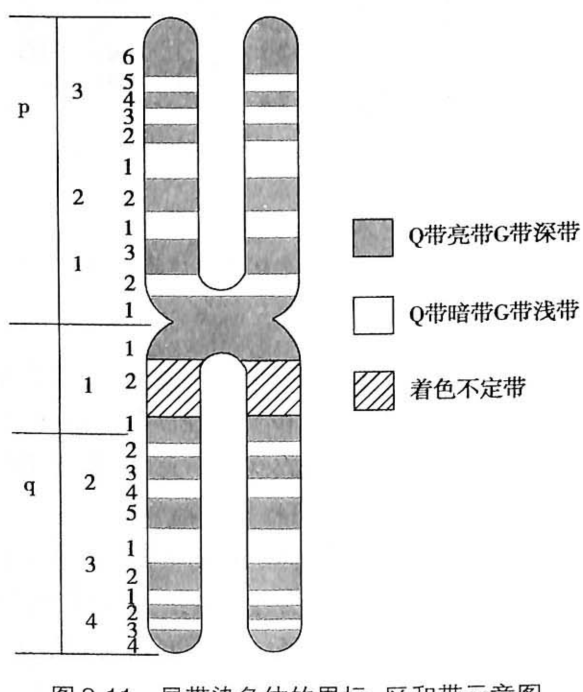


图8-11 显带染色体的界标、区和带示意图

描述一特定带时需要写明以下 4 个内容：①染色体序号；②臂的符号；③区的序号；④带的序号。这些内容需要连续列出，中间不能有空格和间断。例如：1p31 表示第 1 号染色体，短臂，3 区，1 带。

应用染色体显带技术可以识别染色体细微的结构异常。为了能够简明描述这些异常的核型，《ISCN》中制定了统一的命名符号和术语(表 8-3)。

表 8-3 核型分析中常用的符号和术语

符号术语	意义	符号术语	意义
A-G	染色体组的名称	1-22	常染色体序号
→	从…到…	+ 或 -	在染色体和组号前表示染色体或组内染色体增加或减少；在染色体臂或结构后面，表示这个臂或结构的增加或减少
/	表示嵌合体	?	染色体分类或情况不明
:	断裂	::	断裂与重接
ace	无着丝粒断片(见 f)	cen	着丝粒
chi	异源嵌合体	chr	染色体
ct	染色单体	del	缺失
der	衍生染色体	dic	双着丝粒
dir	正位	dis	远侧
dmin	双微体	dup	重复
e	交换	end	(核)内复制
f	断片	fem	女性
fra	脆性部位	g	裂隙
h	副缢痕	i	等臂染色体
ins	插入	inv	倒位
mal	男性	mar	标记染色体
mat	母源的	min	微小体
mn	众数	mos	嵌合体
p	短臂	pat	父源的
Ph	费城染色体	pro	近侧
psu	假	q	长臂
qr	四射体	r	环状染色体
rcp	相互易位	rea	重排
rec	重组染色体	Rob	罗伯逊易位
s	随体	t	易位
ter	末端	tr	三射体
tri	三着丝粒	var	可变区

人类中期染色体的带纹数较少。一套单倍体染色体带纹数仅有 320 条带。20 世纪 70 年代后期，由于技术的改进，可以从早中期、前中期、晚前期细胞得到更长、带纹更多的染色体。一套单倍体染色体即可显示 550~850 条或更多的带纹。即在原有的带纹上分出更多的带。这种染色体称为高分辨显带染色体(high resolution banding chromosome，HRBC)。

"人类细胞遗传学高分辨命名的国际体制(1981)(ISCN 1981)"的模式图，显示了大约具有 550~850 条带的高分辨带型(图 8-12)。高分辨显带的命名方法是在原带之后加"."，并在"."

笔记

之后写新的带号，称为亚带。例如：原来的 1p31 带被分为三个亚带，命名为 1p31.1，1p31.2，1p31.3，即表示 1 号染色体短臂 3 区 1 带第 1 亚带、第 2 亚带、第 3 亚带。1p31.3 再分时，则写为 1p31.31，1p31.32，1p31.33，称为次亚带。

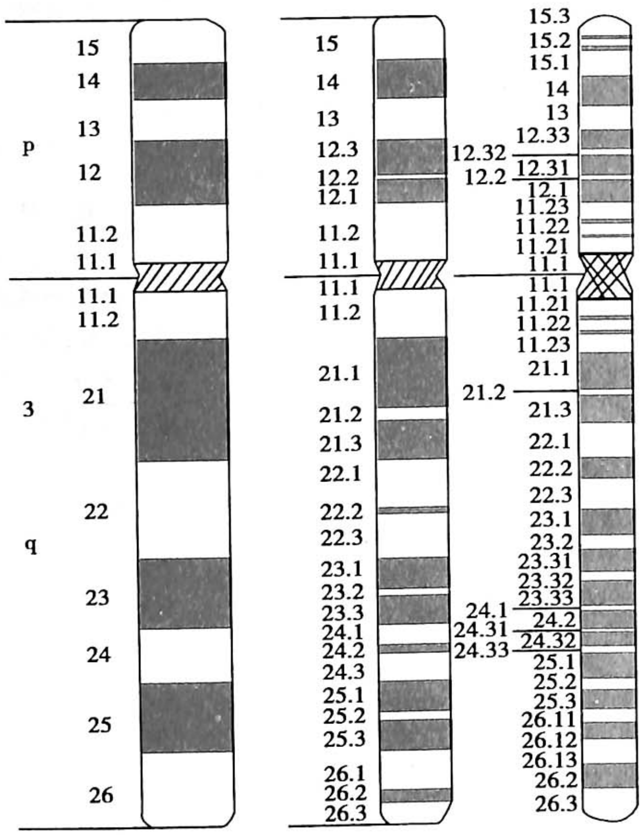


图 8-12 人类 10 号染色体不同分辨率的高分辨带

染色体高分辨显带能为染色体及其所发生的畸变提供更多细节，有助于发现更多、更细微的染色体结构异常，使染色体发生畸变的断裂点定位更加准确，因此这一技术无论在临床细胞遗传学、分子细胞遗传学的检查上，或者是在肿瘤染色体的研究和基因定位上都有广泛的应用价值。

Cytogenetics Techniques

Routine chromosome analysis is normally undertaken using cultured lymphocytes. Specialized diagnostic techniques include fluorescence *in situ* hybridization(FISH) and comparative genomic hybridization(CGH). FISH can be used to screen before birth for the common trisomy syndromes and to identify deletions of less than 10Mb (microdeletions). CGH is the preferred method for the identification of chromosome abnormalities in tumors. MLPA and aCGH are two different DNA analysis methods that can detect submicroscopic regions of deletion or duplication. QF-PCR is a modern DNA-based means by which chromosomal aneuploidies(e.g. trisomy 21, 18 or 13)can rapidly be detected prenatally or neonatally.

笔记

(何俊琳)

第九章　染色体畸变

染色体畸变（chromosome aberration）是体细胞或生殖细胞内染色体发生的异常改变。畸变的类型和可能引起的后果在细胞不同周期和个体发育不同阶段不尽相同。

染色体畸变可分为数目畸变（numerical aberration）和结构畸变（structural aberration）两大类，其中染色体的数目畸变又可分为整倍性改变和非整倍性改变。无论数目畸变，还是结构畸变，其实质是涉及染色体或染色体节段上基因群的增减或位置的转移，使遗传物质发生了改变，结果都可以导致染色体异常综合征，或染色体病。据调查，在新生活婴中染色体异常的发生率为0.7%，在自发流产胎儿中约有50%是由染色体畸变所致。

General Concepts of Chromosome Aberration

Abnormalities of chromosomes may be either numerical or structural and may involve one or more autosomes, sex chromosomes, or both simultaneously. By far the most common type of clinically significant chromosome abnormality is aneuploidy, an abnormal chromosome number due to an extra or missing chromosome, which is always associated with physical or mental maldevelopment, or both. Reciprocal translocations (exchange of segments between nonhomologous chromosomes) are also relatively common but usually have no phenotypic effect, although as explained later there may be an associated increased risk of abnormal offspring.

第一节　染色体畸变发生的原因

染色体畸变可以自发地产生，称为自发畸变（spontaneous aberration）；也可通过物理的、化学的和生物的诱变作用而产生，称为诱发畸变（induced aberration）；还可由亲代遗传而来。造成染色体畸变的原因是多方面的，主要包括化学因素、物理因素和生物因素等。

一、化学因素

许多化学物质，如一些化学药品、农药、毒物和抗代谢药等，都可以引起染色体畸变。据调查，长期接触苯、甲苯等化学品的人群，出现染色体数目异常和发生染色体断裂的频率远高于一般人群。农药中的除草剂和杀虫的砷制剂等都是一些染色体畸变的诱变剂。

（一）药物

某些药物可引起人类染色体畸变或产生畸形胚胎。已有研究证实，环磷酰胺、氮芥、白消安（马利兰）、甲氨蝶呤、阿糖胞苷等抗癌药物可导致染色体畸变；抗痉挛药物苯妥英钠可引起人淋巴细胞多倍体细胞数增高。

（二）农药

许多化学合成的农药可以引起人类细胞染色体畸变。某些有机磷农药也可使染色体畸变率增高，如美曲膦酯类农药。

笔记

（三）工业毒物

工业毒物如苯、甲苯、铝、砷、二硫化碳、氯丁二烯、氯乙烯单体等，都可以导致染色体畸变。长期接触这些有害毒物的工人，其染色体的畸变率增高。

（四）食品添加剂

某些食品的防腐剂和色素等添加剂中所含的化学物质也可以引起人类染色体发生畸变，如硝基呋喃基糖酰胺 AF-2、环已基糖精等。

二、物理因素

在自然界存在的各种各样的射线可对人体产生一定的影响，但其剂量极微，因而影响不大。但大量的电离辐射对人类具有极大的潜在危险。例如，放射性物质爆炸后散落的放射性尘埃、医疗上所用的放射线等，对人体都有一定的损害。工业放射性物质的污染也可引起细胞染色体的改变。细胞受到电离辐射后，可引起细胞内染色体发生异常。畸变率随射线剂量的增高而增高；最常见的畸变类型有染色体断裂、缺失、双着丝粒染色体、易位、核内复制、不分离等，这些畸变都可使个体的性状出现异常。射线的作用包括对体细胞和生殖细胞两方面，如果一次照射大剂量的射线，可在短期内引起造血障碍而死亡。长期接受射线治疗或从事与放射线相关工作的人员，由于微小剂量的射线不断积累，会引起体细胞或生殖细胞染色体畸变。

三、生物因素

导致染色体畸变的生物因素包括两类：①由生物体产生的生物类毒素；②某些生物体如病毒本身可引起染色体畸变。真菌毒素具有一定的致癌作用，同时也可引起细胞内染色体畸变，如杂色曲霉素、黄曲霉素、棒曲霉素等均可引起染色体畸变；病毒也可引起宿主细胞染色体畸变，尤其是那些致癌病毒，其原因主要是影响 DNA 代谢。当人体感染某些病毒，如风疹病毒、乙肝病毒、麻疹病毒和巨细胞病毒时，就有可能引发染色体的畸变。如果用病毒感染离体培养的细胞将会出现各种类型的染色体异常。

四、母亲年龄

当母亲年龄增大时，所生子女的体细胞中某一序号染色体有三条的情况要多于一般人群。母亲年龄越大（大于 35 岁），生育先天愚型患儿的危险性就越高。但母亲生育年龄只是环境因子在体内累积作用的表现形式，这与生殖细胞老化及合子早期所处的宫内环境有关。一般认为，生殖细胞在母体内停留的时间越长，受到各种因素影响的机会越多，在以后的减数分裂过程中，越容易产生染色体不分离而导致染色体数目异常。

第二节　染色体数目异常及其产生机制

人体正常生殖细胞精子和卵子所包含的全部染色体称为一个染色体组。因此，精子和卵子为单倍体（haploid），以 n 表示，分别含有 22 条常染色体和 1 条性染色体。受精卵则为二倍体（diploid），以 2n 表示，包括 22 对常染色体和 1 对性染色体。以人二倍体数目为标准，体细胞的染色体数目（整组或整条）的增加或减少，称为染色体数目畸变。包括整倍性改变和非整倍性改变两种形式。

一、整倍性改变

如果染色体的数目变化是单倍体（n）的整倍数，即以 n 为基数，成倍的增加或减少，则称为整倍性（euploidy）改变。

笔记

在 2n 的基础上，如果增加一个染色体组（n），则染色体数为 3n，即三倍体（triploid）；若在 2n 的基础上增加 2 个 n，则为 4n，即四倍体（tetraploid）。三倍体以上的又统称为多倍体（polyploid）。如果在 2n 的基础上减少一个染色体组，则称为单倍体。

在人类中已知有三倍体和四倍体的个体，但只有极少数三倍体的个体能存活到出生，存活者多为 2n/3n 的嵌合体。有调查资料表明，在自发流产的胎儿中，有染色体畸变的占 42%。其中，三倍体占 18%，四倍体占 5%，可见在流产的胎儿中三倍体是常见的类型。一般认为，三倍体胎儿容易发生流产的原因是在胚胎发育过程的细胞有丝分裂中，形成三极纺锤体，因而造成染色体在细胞分裂中期、后期时的分布和分配紊乱，最终导致子细胞中染色体数目异常，从而严重干扰了胚胎的正常发育而导致流产。四倍体比三倍体更为罕见，往往是四倍体和二倍体（4n/2n）的嵌合体，或在流产的胚胎中发现。

整倍性改变的机制主要有双雌受精、双雄受精、核内复制和核内有丝分裂等。

（一）双雄受精

一个正常的卵子同时与两个正常的精子发生受精称为双雄受精（dispermy）。由于每个精子具有一个染色体组，所以当两个精子同时进入一个卵细胞时，就将两个染色体组同时带入了这一卵细胞，所形成的合子内则含有三个染色体组（三倍体），可形成 69，XXX、69，XXY 和 69，XYY 三种类型的受精卵（图 9-1）。

（二）双雌受精

一个二倍体的异常卵子与一个正常的精子发生受精，从而产生一个三倍体的合子，称为双雌受精（digyny）。在卵细胞发生的第二次减数分裂过程中，次级卵母细胞由于某种原因未形成第二极体，因此应分给第二极体的染色体组仍留在卵细胞中，使该卵细胞成为异常的二倍体卵细胞。当它与一个正常的精子结合后，就会形成含有三个染色体组的合子（三倍体），可形成 69，XXX 或 69，XXY 两种核型的受精卵（图 9-1）。

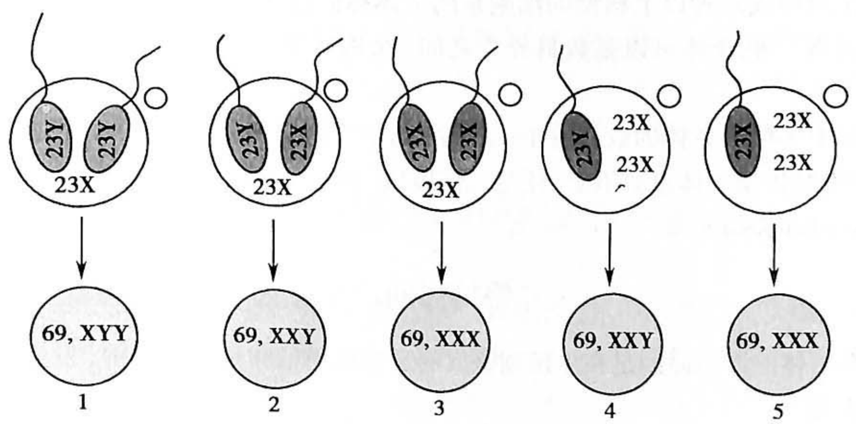


图 9-1 双雄受精和双雌受精

（三）核内复制

核内复制（endoreduplication）又称核内有丝分裂（endomitosis）是指 DNA 复制而细胞不进行分裂的现象。即在一次细胞分裂时，DNA 不是复制一次，而是复制了两次，而细胞只分裂了一次。这样形成的两个子细胞都是四倍体，这是肿瘤细胞中常见的染色体异常特征之一。

归纳来说，三倍体的形成原因可为双雌受精或双雄受精；四倍体形成的主要原因是核内复制或核内有丝分裂。

二、非整倍性改变

一个体细胞的染色体数目增加或减少了一条或数条，称非整倍性（aneuploidy）改变，这是临

笔记

床上最常见的染色体畸变类型。发生非整倍性改变后,会产生亚二倍体(hypodiploid)、超二倍体(hyperdiploid)等。

（一）亚二倍体

当体细胞中染色体数目少了一条或数条时,称为亚二倍体,可写做 $2n-m$(其中 $m<n$)。若某对染色体少了一条($2n-1$),细胞染色体数目为45,即构成单体型(monosomy)。临床上常见的单体型有21号、22号和X染色体的单体型,核型为45,XX(XY),-21;45,XX(XY),-22和45,X。核型为45,X的个体往往是由于X染色体的丢失所致,具有这种核型的个体,多在胚胎期流产,只有少数存活的个体。由于缺少一条X染色体,具有性腺发育不全等临床症状。如果患者细胞中一对同源染色体同时缺失,即减少了一对同源染色体(2n-2),称为缺体型性(nullisomy)。人类缺体型尚未见报道,说明这种核型的个体是不能存活的。

（二）超二倍体

当体细胞中染色体数目多了一条或数条时,称为超二倍体,可写做 $2n+m$(其中 $m>n$)。在超二倍体的细胞中某一同源染色体的数目不是2条,而是3条、4条……。

若某对染色体多了一条($2n+1$),细胞内染色体数目为47,即构成该染色体的三体型(trisomy),这是人类染色体数目畸变中最常见、种类最多的一类畸变。例如,在常染色体病中,除了第17号染色体尚未有三体型的病例报道外,其余的染色体三体型均有报道,但是由于染色体的增加,特别是较大染色体的增加,将造成基因组的严重失衡而破坏或干扰了胚胎的正常发育,故绝大部分常染色体三体型核型只见于早期流产的胚胎。少数三体型病例可以存活至出生,但多数寿命不长,并伴有各种严重畸形。

三体型以上的非整倍体统称为多体型(polysomy),如四体型、五体型等。多体型常见于性染色体中,如性染色体四体型(48,XXXX;48,XXXY;48,XXYY)和五体型(49,XXXXX;49,XXXYY)等。

同时存在两种或两种以上核型的细胞系的个体称嵌合体(mosaic)。如46,XX/47,XXY;45,X/46,XX等。嵌合体可以是数目异常之间、结构异常之间以及数目和结构异常之间的嵌合。

有时细胞中某些染色体的数目发生了异常,其中有的增加,有的减少,而增加和减少的染色体数目相等,结果染色体总数不变,还是二倍体数(46条),但不是正常的二倍体核型,则称为假二倍体(pseudodiploid)。

三、非整倍体的产生原因

多数非整倍体的产生原因是在生殖细胞成熟过程或受精卵早期卵裂中,发生了染色体不分离或染色体丢失。

（一）染色体不分离

在细胞分裂进入中、后期时,如果某一对同源染色体或姐妹染色单体彼此没有分离,而是同时进入同一个子细胞,结果所形成的两个子细胞中,一个将因染色体数目增多而成为超二倍体,另一个则因染色体数目减少而成为亚二倍体,这个过程称为染色体不分离(non-disjunction)。染色体不分离可以发生在细胞的有丝分裂过程中,也可以发生在配子形成时的减数分裂过程。

1. 染色体不分离发生在受精卵卵裂早期的有丝分裂过程 卵裂早期某一染色体的姐妹染色单体不分离,可导致产生由两种细胞系或三种细胞系组成的嵌合体。不分离发生在第一次卵裂,则形成具有两个细胞系的嵌合体,一个为超二倍体细胞系,一个为亚二倍体细胞系。不分离发生在第二次卵裂以后,即形成具有三个或三个以上细胞系的嵌合体(46/47/45)。不分离发生得越晚,正常二倍体细胞系的比例越大,临床症状也相对较轻。

笔记

2. 减数分裂时发生染色体不分离 染色体不分离发生在第一次减数分裂,使得某一对同

源染色体不分离，同时进入一个子细胞，所形成的配子中，一半将有 24 条染色体（n+1），另一半将有 22 条（n－1）。与正常配子受精后，将形成超二倍体或亚二倍体。若在第二次减数分裂时发生染色体不分离，所形成的配子的染色体数将有以下几种情况：1/2 为 n、1/4 为（n+1）、1/4 为（n－1）。它们与正常配子受精后，得到相应的二倍体、超二倍体、亚二倍体（图 9-2）。

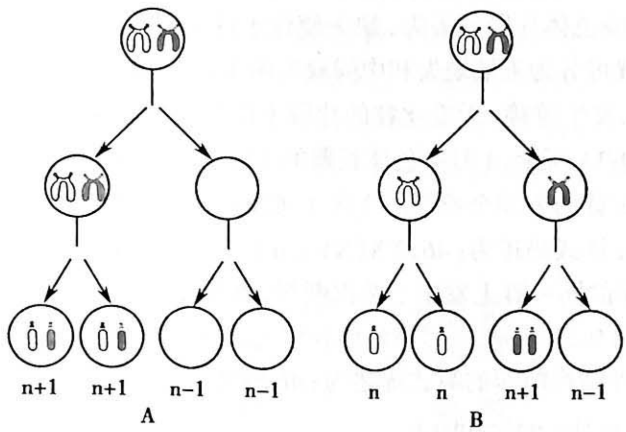


图 9-2　减数分裂中染色体不分离

图中：A. 减数分裂Ⅰ同源染色体不分离；B. 减数分裂Ⅱ姐妹染色单体不分离

（二）染色体丢失

染色体丢失（chromosome lose）又称染色体分裂后期延滞（anaphase lag），在细胞有丝分裂过程中，某一染色体未与纺锤丝相连，不能移向两极参与新细胞的形成；或者在移向两极时行动迟缓，滞留在细胞质中，造成该条染色体的丢失而形成亚二倍体。染色体丢失也是嵌合体形成的一种方式。

按照 ISCN（1978），非整倍体核型的描述方法为“染色体总数，性染色体组成，‘+’或‘−’畸变染色体序号”。例如某一核型中的 18 号染色体多了一条，可描述为：47，XX（XY），+18；少了一条 22 号染色体则描述为 45，XX（XY），−22；若是少了一条 X 染色体，可描述为 45，X。

第三节　染色体结构畸变及其产生机制

染色体结构畸变的发生受多种因素的影响，如物理因素、化学因素、生物因素和遗传因素等。在这些因素的作用下，首先是染色体发生断裂（breakage），然后是断裂片段的重接（rejoin）。断裂的片段如果在原来的位置上重新接合，称为愈合或重合（reunion），即染色体恢复正常，不引起遗传效应。如果染色体断裂后未能在原位重接，也就是断裂片段移动位置与其他片段相接或者丢失，则可引起染色体结构畸变又称染色体重排（chromosomal rearrangement）。

一、染色体结构畸变的描述方法

人类细胞遗传学命名的国际体制（ISCN）制定了有关人类染色体以及染色体畸变等的命名方法。结构畸变染色体核型的描述方法有简式和详式两种：①简式：在简式中，对染色体结构的改变只用其断裂点来表示。按国际命名规定，应依次写明染色体总数，性染色体组成，然后用一个字母（如 t）或三联字符号（如 del）写明重排染色体的类型，其后的第一个括弧内写明畸变染色体的序号，第二个括弧写明断点所在的区号、带号以表示断点。②详式：在详式中，除了简式中应写明的内容外，与简式有所不同，即是在最后一个括弧中不是只描述断裂点，而是描述重排染色体带的组成。

笔记

二、染色体结构畸变的类型及其产生机制

临床上常见的染色体结构畸变有：缺失、重复、易位、倒位、环状染色体和等臂染色体等。染色体断裂及断裂片段的重接是各种染色体结构畸变产生的基本机制。

(一) 缺失

缺失(deletion)是染色体片段的丢失，缺失使位于这个片段的基因也随之发生丢失。按染色体断点的数量和位置可分为末端缺失和中间缺失两类：①末端缺失(terminal deletion)指染色体的臂发生断裂后，未发生重接，无着丝粒的片段不能与纺锤丝相连，在细胞分裂后期未能移至两极而丢失。如图 9-3A 所示，1 号染色体长臂的 2 区 1 带发生断裂，其远侧段(q21→qter)丢失。这条染色体是由短臂的末端至长臂的 2 区 1 带所构成。这种结构畸变的简式描述为：46，XX(XY)，del(1)(q21)；详式描述为：46，XX(XY)，del(1)(pter→q21··)。②中间缺失(interstitial deletion)指一条染色体的同一臂上发生了两次断裂，两个断点之间的无着丝粒片段丢失，其余的两个断片重接。如图 9-3B 所示，3 号染色体长臂上的 q21 和 q31 发生断裂和重接，这两断点之间的片段丢失。这种结构畸变的简式描述为：46，XX(XY)，del(3)(q21q31)；详式写为 46，XX(XY)，del(3)(pter→q21∷q31→qter)。

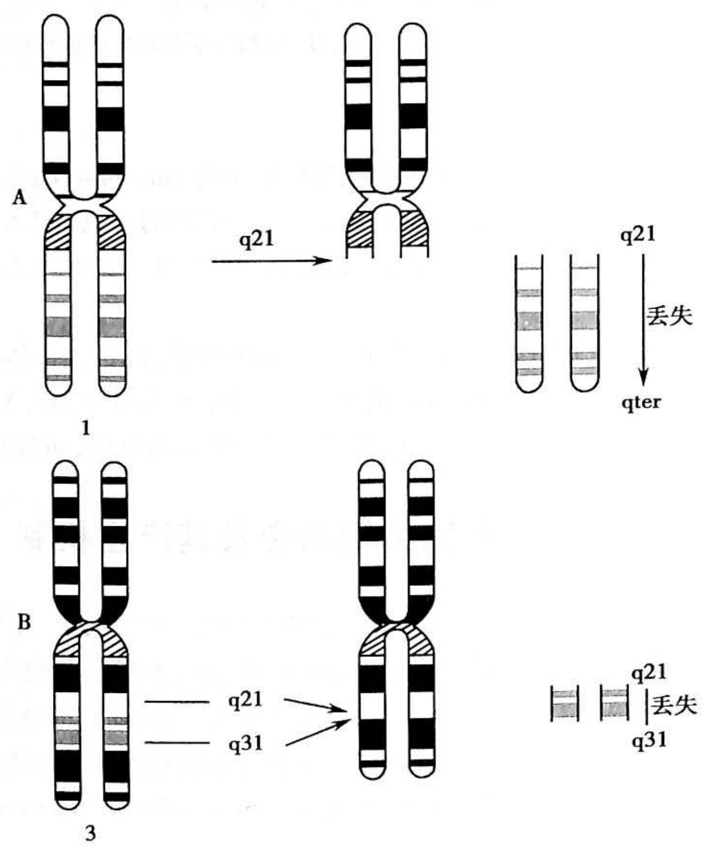


图 9-3　缺失
图中：A. 末端缺失；B. 中间缺失

(二) 重复

重复(duplication)是一条染色体上某一片段增加了一份以上的现象，使这些片段的基因多了一份或几份。原因是同源染色体之间的不等交换或姐妹染色单体之间的不等交换以及染色体片段的插入等。

(三) 倒位

笔记

倒位(inversion)是某一染色体发生两次断裂后，两断点之间的片段旋转 180° 后重接，造成

染色体上基因顺序的重排。染色体的倒位可以发生在同一臂(长臂或短臂)内,也可以发生在两臂之间,分别称为臂内倒位和臂间倒位:①臂内倒位(paracentric inversion):一条染色体的某一臂上同时发生了两次断裂,两断点之间的片段旋转 180 度后重接。例如 1 号染色体 p22 和 p34 同时发生了断裂,两断点之间的片段倒转后重接,形成了一条臂内倒位的染色体(图 9-4A)。这种结构畸变的简式描述为:46,XX(XY),inv(1)(p22p34);详式描述为:46,XX(XY),inv(1)(pter→p34∷p22→p34∷p22→qter)。②臂间倒位(pericentric inversion):一条染色体的长、短臂各发生了一次断裂,中间断片颠倒后重接,则形成了一条臂间倒位染色体。如 2 号染色体的 p15 和 q21 同时发生了断裂,两断点之间的片段倒转后重接,形成了一条臂间倒位染色体(图 9-4B)。这种结构畸变的简式描述为:46,XX(XY),inv(2)(p15q21);详式描述为:46,XX(XY),inv(2)(pter→p15∷q21→p15∷q21→qter)。

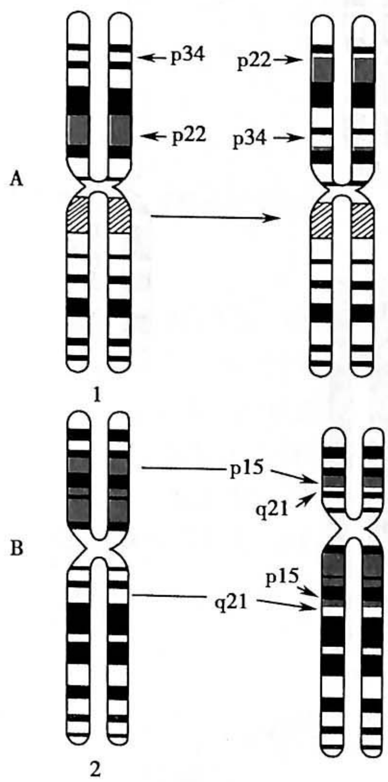


图 9-4 倒位
图中:A. 臂内倒位染色体;B. 臂间倒位染色体

(四)易位

一条染色体的断片移接到另一条非同源染色体的臂上,这种结构畸变称为易位(translocation)。常见的易位方式有相互易位、罗伯逊易位和插入易位等。①相互易位(reciprocal translocation)是两条染色体同时发生断裂,断片交换位置后重接。形成两条衍生染色体(derivative chromosome)。当相互易位仅涉及位置的改变而不造成染色体片段的增减时,则称为平衡易位。如 2 号染色体长臂 2 区 1 带和 5 号染色体长臂 3 区 1 带同时发生了断裂,两断片交换位置后重接,形成两条衍生染色体。这种结构畸变的简式描述为:46,XX(XY),t(2;5)(q21;q31);详式描述为:46,XX(XY),t(2;5)(2pter→2q21∷5q31→5qter;5pter→5q31∷2q21→2qter)(图 9-5)。②罗伯逊易位(Robertsonian translocation)又称着丝粒融合(centric fusion)。这是发生于近端着丝粒染色体的一种易位形式。当两个近端着丝粒染色体在着丝粒部位或着丝粒附近部位发生断裂后,二者的长臂在着丝粒处接合在一起,形成一条由长臂构成的衍生染色体;两个短臂则构成一个小染色体,小染色体往往在第二次分裂时丢失,这可能是由于其缺乏着丝粒或者是由于其完全由异

笔记

染色质构成所致。由于丢失的小染色体几乎全是异染色质，而由两条长臂构成的染色体上则几乎包含了两条染色体的全部基因，因此，罗伯逊易位携带者虽然只有 45 条染色体，但表型一般正常，只在形成配子的时候会出现异常，造成胚胎死亡而流产或出生先天畸形等患儿。如 14 号染色体长臂的 1 区 1 带(14q11)和 21 号染色体的短臂的 1 区 1 带(21p11)同时发生了断裂，两条染色体带有长臂的断片相互连接，即在着丝粒部位融合，形成的衍生染色体包含了 21 号染色体的 21p11→qter 节段和 14 号染色体 14q10→qter 节段，其余的部分均丢失(图 9-6)。③插入易位(insertional translocation)，两条非同源染色体同时发生断裂，但只有其中一条染色体的片段插入到另一条染色体的非末端部位。只有发生了三次断裂时，才可能发生插入易位。

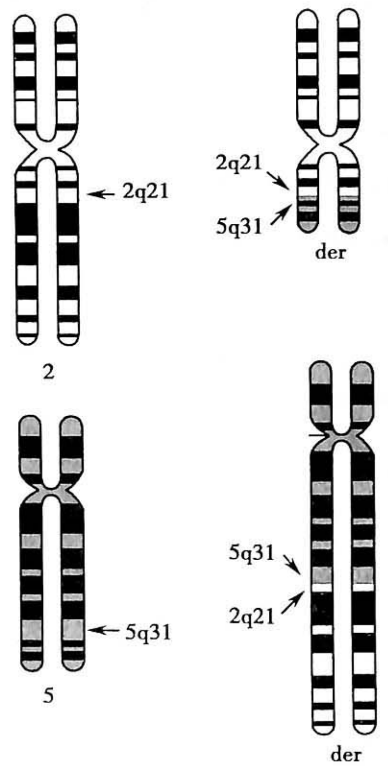


图 9-5 染色体相互易位

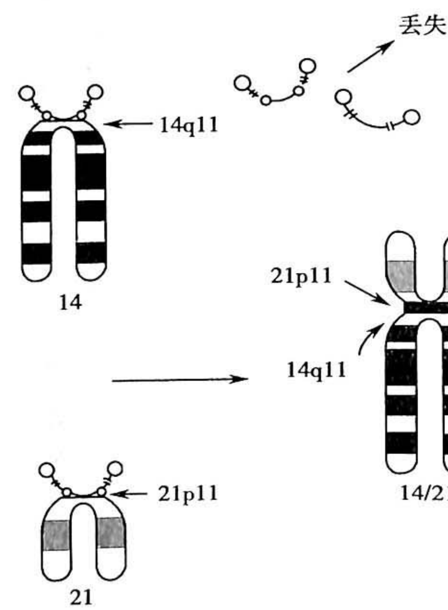


图 9-6 罗伯逊易位

(五) 环状染色体

一条染色体的长、短臂同时发生了断裂，含有着丝粒的片段两断端发生重接，即形成环状染色体。如 2 号染色体的 p21 和 q31 分别发生了断裂，断点以远的片段丢失，含有着丝粒的中间片段两断端 p21 与 q31 相接形成环状染色体(ring chromosome)(图 9-7)。这种结构畸变的简式描述为：46，XX(XY)，r(2)(p21q31)；详式描述为：46，XX(XY)，r(2)(∷p21→q31∷)。

(六) 双着丝粒染色体

两条染色体同时发生一次断裂后，两个具有着丝粒的片段的断端相连接，形成了一条双着丝粒染色体(dicentric chromosome)。如 5 号染色体的 q31 和 9 号染色体的 q21 分别发生了断裂，两个具有着丝粒的染色体片段断端相互

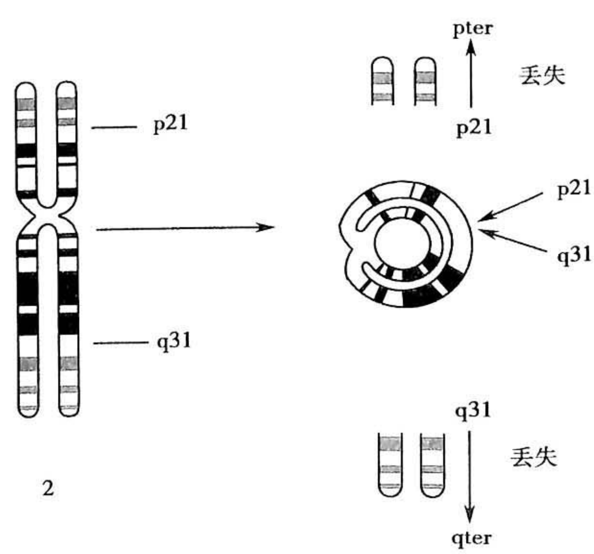


图 9-7 环状染色体

笔记

连接，形成了一条双着丝粒的衍生染色体（图 9-8）。这种结构畸变的简式描述为：46，XX，dic（5；9）（q31；q21）；详式描述为：46，XX，dic（5；9）（5pter→5q31∷9q21→9pter）。

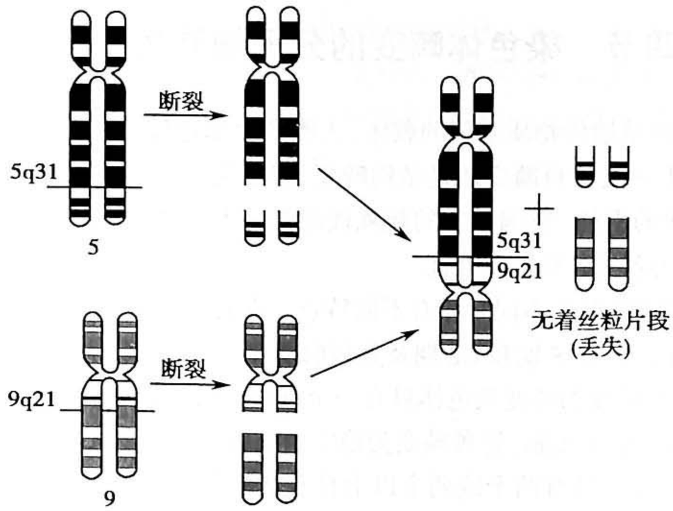


图 9-8　双着丝粒染色体

（七）等臂染色体

一条染色体的两个臂在形态上和遗传结构上完全相同，称为等臂染色体（isochromosome）。等臂染色体一般是由于着丝粒分裂异常造成的。在正常的细胞分裂中，着丝粒纵裂，姐妹染色单体分离，形成两条具有长、短臂的染色体。如果着丝粒横裂，长臂、短臂各自形成一条染色体，即形成了一条具有两个长臂和一条具有两个短臂的等臂染色体。以 X 染色体为例：①具有两个长臂的等臂染色体的简式描述为：46，X，i（Xq）；详式描述为：46，X，i（X）（qter→cen→qter）；②具有两个短臂的等臂染色体的简式描述为：46，X，i（Xp）；详式描述为：46，X，i（X）（pter→cen→pter）（图 9-9）。

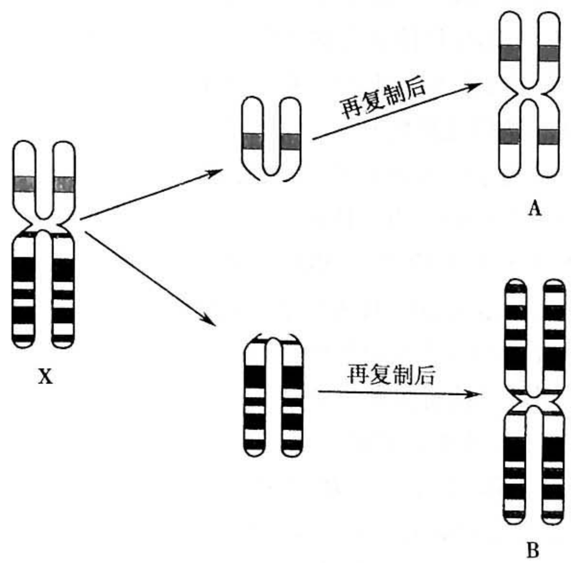


图 9-9　等臂染色体
图中：A. 短臂等臂染色体；B. 长臂等臂染色体

（八）插入

插入（insertion）是一条染色体的片段插入到另一染色体中的现象。它实际上也是一种易位。只有在发生了一共三次断裂时，“插入”才有可能发生。插入可以是正向的，也可以是倒转

笔记

了180°，故称为反方向插入。插入如发生在同源染色体间，就会在一条染色体上发生重复，而另一条同源染色体缺失了同一节段的染色体。

第四节 染色体畸变的分子细胞生物学效应

如前所述，染色体是遗传物质基因的载体，人类的全部遗传信息都储存在染色体上。也就是说，染色体畸变(无论是数目畸变还是结构畸变)将引起遗传物质的改变，导致基因的改变，扰乱了基因作用之间的平衡，影响正常的新陈代谢等基本生命活动，给机体带来极大的危害。因此，在临床上表现为各式各样的综合征。

染色体畸变在细胞周期的不同时相有不同特点。在有丝分裂中，如在G1期和S期发生畸变，一般是染色体型的；而在S期和G2期及分裂前期发生畸变，则导致染色单体型。如畸变只涉及一条染色体，或所形成的畸变染色体只有一个有活性的着丝粒，这些畸变的染色体在细胞有丝分裂中能完整地传给子细胞，这种畸变为稳定型染色体畸变。无着丝粒片段在细胞分裂后期不能定向运动而丢失。具有两个或两个以上具有活性的着丝粒的染色体，如双着丝粒染色体，在有丝分裂后期形成染色体桥而导致细胞死亡或产生新的畸变，这种畸变为非稳定型畸变。在减数分裂中，经历了同源染色体的联会配对，交换和分离的过程，因此，产生不同的畸变类型，其遗传效应也有所不同。

不同的染色体结构畸变产生不同的生物学效应。末端缺失和中间缺失其结果都是丢失了一段无着丝粒片段，原因是在细胞分裂时，纺锤丝不能附着在无着丝粒的片段上，致使它们在细胞分裂过程中丢失。丢失的片段大小不同将有不同的生物学效应。大片段的缺失即使在杂合状态下也是致死的，X染色体的缺失中的半合子一般也会死亡，只有一部分存活下来，但也是异常个体。如果缺失的部分包括某些显性基因，则同源染色体上与这一缺失相对应位置上的隐性等位基因就得以表现，这一现象称为假显性。

重复的分子细胞效应比缺失缓和，但如果重复片段较大也会影响个体的生存力，甚至导致死亡。重复会导致减数分裂时同源染色体发生不等交换(unequal crossover)，结果产生一条有部分片段缺失的染色体，和一条部分片段重复的染色体。如血红蛋白病中的结构变型(异常血红蛋白)是由于珠蛋白基因的碱基发生变化的结果。研究显示其发生机制之一是产生融合突变，即由于编码两条不同肽链的基因在减数分裂时发生了错误联会和不等交换，结果形成了两种不同的基因各自融合了对方基因中的部分序列，而缺失了自身的一部分序列。

倒位染色体在减数分裂中的同源染色体联会时，如倒位片段很小，该片段就可能不发生配对，而其余区段配对正常；如倒位片段很长，倒位的染色体可能倒过来和正常的染色体配对，形成一个环，称为倒位环(inversion loop)。环内两条非姐妹染色单体间发生单体交换，随后形成的四条染色体中，一条是交换型的双着丝粒染色体，断裂后形成带有缺失的配子；一条无着丝粒(交换型)染色体，不能向两极移动而丢失。另两条是正常的(非交换)染色体(其中一条是倒位的染色体)。通常只是含有非交换染色体的配子才能产生有活力的后代。减数分裂的4个产物中，两个是原来的非交换染色体，其中一条为非倒位的，另一条是臂内倒位的；另两条则是交换的产物，有些基因重复，有些基因缺失。通常只带有两条完整基因的染色体的配子才能产生存活的后代。因此，无论在臂间倒位或臂内倒位的杂合子后代中都见不到遗传重组。所以从这个意义上讲，倒位的遗传学效应是可以抑制或大大地降低基因的重组。

常见的相互易位的纯合子没有明显的细胞学特征，它们在减数分裂时配对正常，可以从一个细胞世代传到另一个细胞世代。易位杂合体在减数分裂的粗线期，由于同源部分的联会配对而形成特征性的四射体。随着分裂进行，四射体逐步开放形成一个环型或双环的“8”字形。减数分裂后期，染色体走向两极时表现不同的分离方式：邻位分离-1、邻位分离-2和对位分离

笔记

及 3∶1 分离。例如，一个个体发生了 2/5 易位后，将缺少一条正常的 2 号染色体和一条正常的 5 号染色体，而多了二条衍生的染色体：der(2)和 der(5)，核型为 46，XX(XY)，−2，−5，+der(2)，+der(5)，t(2；5)(q21；q31)，称为 2/5 染色体平衡易位携带者，其表型正常，但在形成生殖细胞的减数分裂的前期时，易位染色体将会在配对时形成四射体。至后Ⅰ期时，由于出现对位分离、邻位分离和 3∶1 分离，结果可形成 18 种配子。其中仅一种配子是正常的，一种是平衡易位的，其余 16 种都是不平衡的。与正常配子受精后，所形成的合子中，大部分都将形成单体或部分单体，三体或部分三体，导致流产、死胎或畸形儿。

（吴白燕）

笔记

第二部分　医学遗传学临床(遗传病及其诊断、治疗与预防的遗传学原则)

第十章　单基因遗传病

突变的基因通过改变多肽链的质和量，使得蛋白质发生缺陷，由此引起遗传病。如果疾病的发生由一对等位基因控制，即为单基因遗传病。根据缺陷蛋白质对机体所产生的影响不同，通常把这类疾病分为分子病和先天性代谢缺陷两类。

第一节　分　子　病

分子病(molecular disease)是由遗传性基因突变或获得性基因突变使蛋白质的分子结构或合成的量异常直接引起机体功能障碍的一类疾病。包括血红蛋白病、血浆蛋白病、受体病、膜转运蛋白病、结构蛋白缺陷病、免疫球蛋白缺陷病等。

Neel(1949)在研究一种呈常染色体隐性遗传的镰状细胞贫血时，发现无症状的父母(杂合子)具有与患者相似的红细胞形态异常，只是其程度较轻。同年，曾两度获得诺贝尔奖的著名学者 Pauling 认为这可能是由于血红蛋白分子的缺陷所致，并提出了分子病这一概念。事实上随着现代医学进入分子医学时代，许多非遗传性疾病也列入分子病之中。

一、血红蛋白病

血红蛋白(hemoglobin，Hb)是红细胞中具有重要生理功能的蛋白质。血红蛋白分子合成异常引起的疾病称为血红蛋白病(hemoglobinopathy)。习惯上将其分为异常血红蛋白和地中海贫血两大类。异常血红蛋白表现为血红蛋白分子的珠蛋白肽链结构异常，如果发生在重要功能部位的氨基酸被替代，将影响到血红蛋白的溶解度、稳定性等生物学功能；地中海贫血的特征是珠蛋白肽链合成速率的降低，导致 α 链和非 α 链合成的不平衡，在临床上表现为溶血性贫血。分子遗传学研究表明，不管是异常血红蛋白还是地中海贫血，其分子基础是共同的，都是珠蛋白基因的突变或缺陷所致。全世界至少有 1.5 亿人携带血红蛋白病基因，他们主要分布于非洲、地中海地区和东南亚人群中，我国南方为高发区。

(一) 血红蛋白分子的结构及发育变化

1. 血红蛋白的分子结构　血红蛋白是血液中红细胞携带、运输氧气和二氧化碳的载体。它是一种结合蛋白，多肽链部分称为珠蛋白(globin)，辅基为血红素，结构为两对单体(4 个亚基)组成的球形四聚体(图 10-1)，其中一对由两条类 α 珠蛋白链(α 链或 ζ 链)各结合一个血红素组成；另一对由两条类 β 珠蛋白链(ε、β、或 δ 链)各结合一个血红素组成。α 链长 141 个氨基酸，β 链则由 146 个氨基酸组成。在人个体发育的不同阶段，类 α 链和类 β 链的不同组合，构成了人类常见的几种血红蛋白(表 10-1)。

笔记

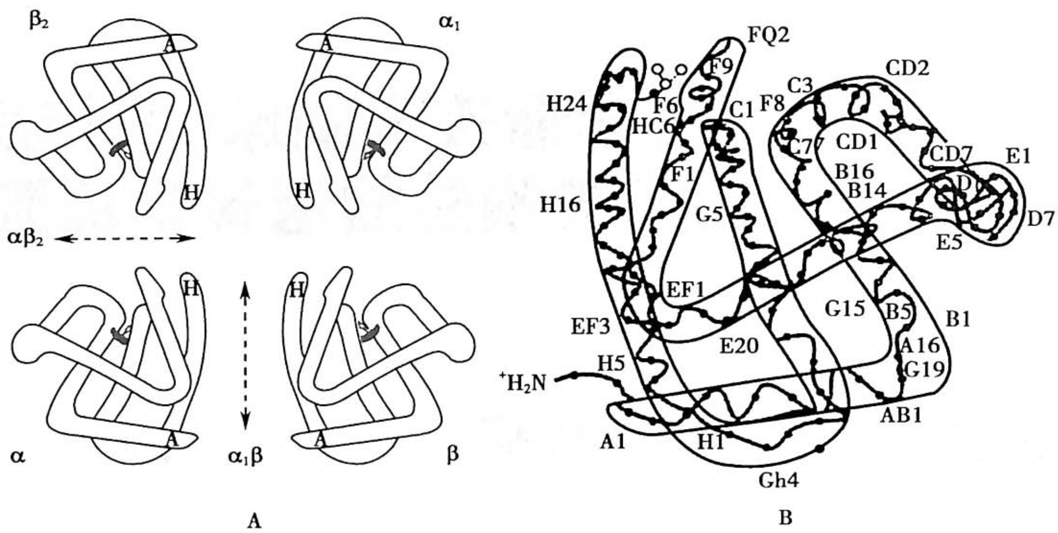


图 10-1 血红蛋白的结构

表 10-1 正常人体血红蛋白

发育阶段	血红蛋白	分子组成
胚胎	Gower Ⅰ	$\zeta_2\varepsilon_2$
胚胎	Gower Ⅱ	$\alpha_2\varepsilon_2$
胚胎	Portland	$\zeta_2{}^A\gamma_2$、$\zeta_2{}^G\gamma_2$
胎儿（8 周至出生）	F	$\alpha_2{}^A\gamma_2$、$\alpha_2{}^G\gamma_2$
成人	A（95% 以上）	$\alpha_2\beta_2$
成人	A_2（2%~3.5%）	$\alpha_2\delta_2$
成人	F 少于 1.5%	$\alpha_2{}^A\gamma_2$、$\alpha_2{}^G\gamma_2$

2. 珠蛋白基因及其表达特点 人的 6 种珠蛋白链各由相应的珠蛋白基因编码，包括类 α 珠蛋白基因和类 β 珠蛋白基因两类，它们各含数个相同或相似的基因，紧密排列在 DNA 的特定区段，构成了基因簇。人的类珠蛋白基因簇中存在着一些假基因，如 ψα、ψζ、ψβ。

类 α 珠蛋白基因簇（OMIM：141800）定位于 16pter-p13.3，按 5′→3′ 方向排列顺序为：5′-ζ_2-$\psi\zeta_1$-$\psi\alpha_1$-α_2-α_1-3′（图 10-2），总长度为 30kb。每条 16 号染色体有 2 个 *α* 基因，正常的二倍体细胞有 4 个 *α* 基因，每个 *α* 基因表达的 α 珠蛋白数量相同。类 α 珠蛋白基因的排列顺序与发育过程中表达顺序相一致。即发育早期是 5′ 端 *ζ* 表达，正常成人主要是 3′ 端的 α_2 及 α_1 基因表达。

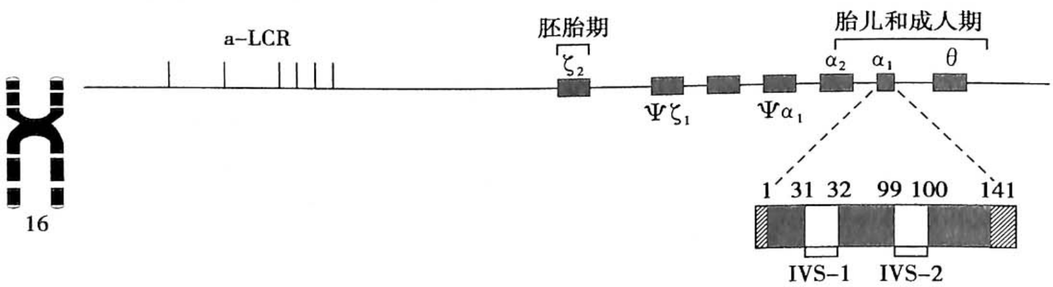


图 10-2 类 α 珠蛋白基因簇和 α 珠蛋白基因的结构

人的类 β 珠蛋白基因簇（OMIM：141900）定位于 11p15.5，按 5′→3′ 方向排列顺序为：5′-ε-${}^G\gamma$-${}^A\gamma$-$\psi\beta_1$-δ-β-3′（图 10-3），总长度为 60kb。每条 11 号染色体只有 1 个 *β* 基因，正常的二倍体细胞有 2 个 *β* 基因。类 β 珠蛋白基因的排列先后与发育过程的表达顺序相关，发育早期是 5′ 端 *ε*、*γ* 基因表达，成人期主要为 3′ 端 *β* 基因表达。

笔记

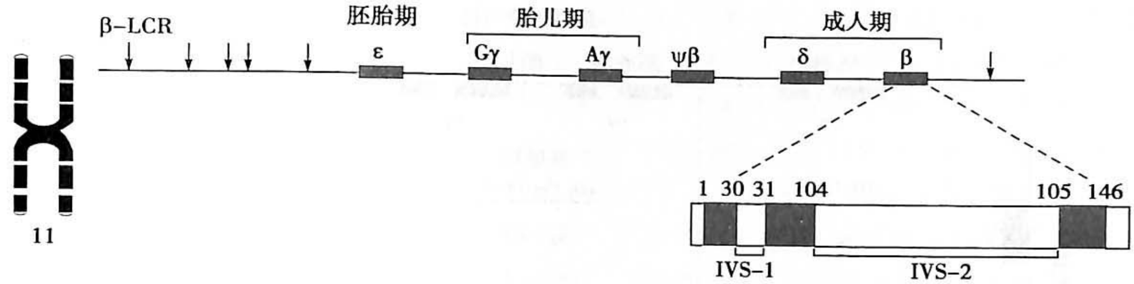


图 10-3　类β珠蛋白基因簇和β珠蛋白基因的结构

各种珠蛋白基因均含有 3 个外显子(E)和 2 个内含子(I)。*α* 珠蛋白基因的内含子 1 位于第 31 位和 32 位密码子之间，由 117bp 组成。内含子 2 位于第 90 位和 100 位密码子之间，含 140bp（图 10-2）。β 珠蛋白基因中的内含子 1 位于第 30 位和 31 位密码子之间，为 130bp；而内含子 2 位于第 104 位和 105 位密码子之间，约 850bp（图 10-3）。

珠蛋白基因的表达受到精确的调控，表现出典型的组织特异性和时间特异性（图 10-4）。胚胎早期（妊娠后 3~8 周），卵黄囊的原始红细胞发生系统中，类 α 珠蛋白基因簇中的 *ζ*、*α* 基因和类 β 珠蛋白基因簇中的 *ε*、*γ* 基因表达，进而形成胚胎期血红蛋白 Hb Gower Ⅰ（$\zeta_2\varepsilon_2$）、Hb Gower Ⅱ（$\alpha_2\varepsilon_2$）和 Hb Portland（$\zeta_2{}^A\gamma_2$、$\zeta_2{}^G\gamma_2$）。胎儿期（妊娠 8 周至出生），血红蛋白合成的场所由卵黄囊移到胎儿肝、脾中，类 α 珠蛋白基因簇的表达基因由 *ζ* 全部变成 *α* 基因，而类 β 珠蛋白基因簇基因的表达由 *ε* 全部转移到 *γ* 基因，形成胎儿期血红蛋白 Hb F（$\alpha_2\gamma_2$）。成人期（出生后），血红蛋白主要在骨髓红细胞的发育过程中合成，以 *α* 基因和 *β* 基因表达为主，其产物组成 HbA（$\alpha_2\beta_2$），占总量的 95% 以上。此外，还有 HbA2（$\alpha_2\delta_2$），占总量的 2%~3.5%；Hb F 少于 1.5%（图 10-5）。

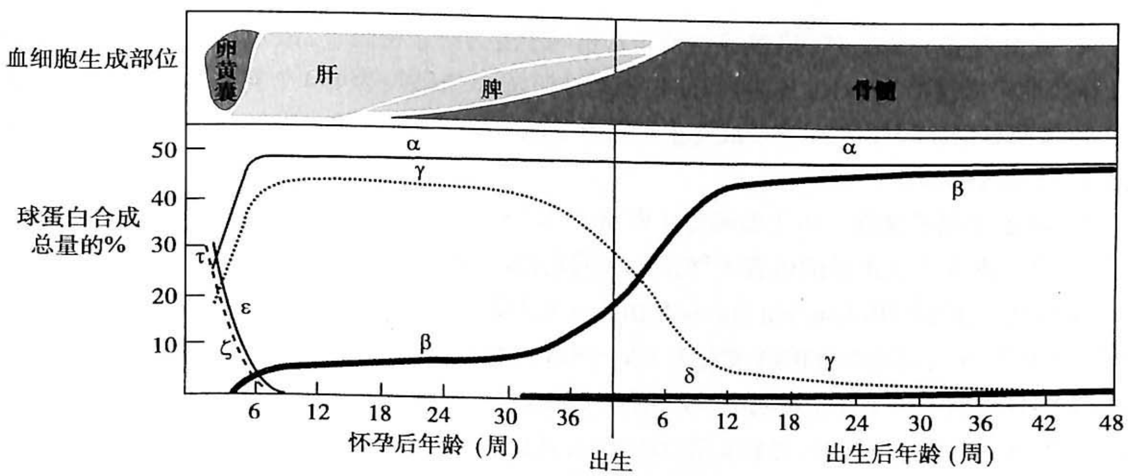


图 10-4　正常人体血红蛋白肽链的发育演变

从类 α 珠蛋白基因簇和类 β 珠蛋白基因簇的组成可知，每个二倍体个体带有 4 个 *α* 基因和 2 个 *β* 基因，但通过特殊的调控机制，正常人体中 α 珠蛋白和 β 珠蛋白的分子数量相等，正好构成 HbA（$\alpha_2\beta_2$）。说明 *β* 基因的表达效率是 *α* 基因的 2 倍。类 α 和类 β 珠蛋白的平衡是人体正常生理功能的需要。

（二）珠蛋白基因突变的类型

无论是异常血红蛋白还是地中海贫血，都是以珠蛋白结构异常为特征，由珠蛋白基因突变所致，包括碱基置换、移码突变、融合基因等多种类型。

1. 单碱基置换　这是血红蛋白病最常见的一种突变类型，见于绝大多数的异常血红蛋白和β地中海贫血。

2. 移码突变　由于珠蛋白基因中发生 1、2 个碱基的丢失或嵌入，致使后面的碱基排列依

笔记

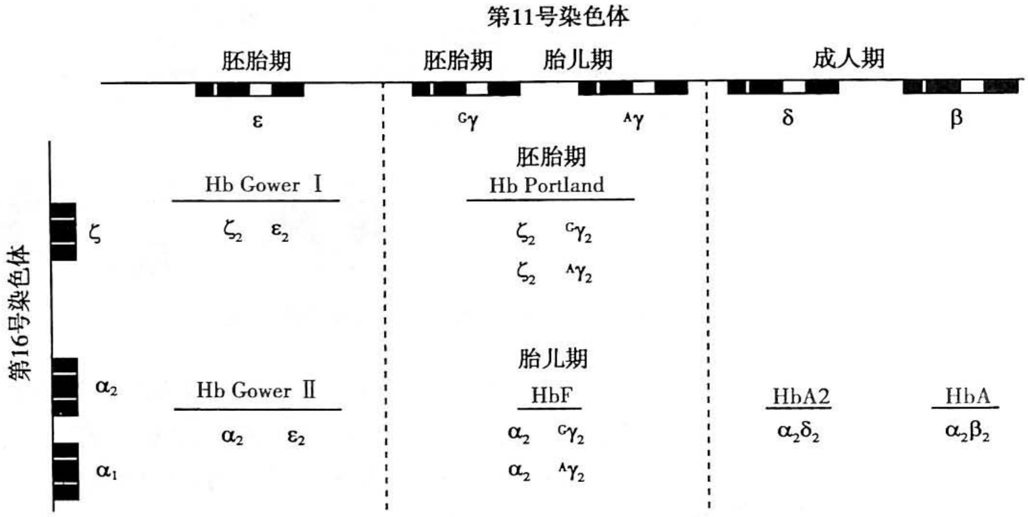


图 10-5 正常人体发育过程中的血红蛋白类型

次位移，导致重新编码，使珠蛋白肽链的结构或合成速率改变。例如，Hb Wagne 是由于 *α* 基因第 138 位的丝氨酸密码子 TCC（mRNA 为 UCC）丢失 1 个 C，导致其后的 3′端碱基向 5′端依次位移，重新组合及编码，结果使原来 142 位的终止密码子 UAA 变成可读密码子 AAG（赖氨酸），使翻译至下一终止密码（147 位）才终止，α 链延长为 146 个氨基酸。

3. 密码子的缺失和嵌入 已发现有一些异常血红蛋白缺失或嵌入部分氨基酸。这是由于在细胞减数分裂时，同源染色体发生错配和不等交换，导致编码密码子的 DNA 三联碱基缺失或嵌入。

4. 无义突变 无义突变是指突变使正常密码子变为终止密码子，故蛋白链的合成便提前终止，导致地中海贫血。如 Hb Mckees-Rock，其 α 链正常，β 链缩短为 144 个氨基酸。原因是 β 基因第 144 位酪氨酸密码子 TAT 突变成终止密码子 TAA（T→A），对应的 mRNA 变化为 UAU→UAA，使肽链合成提前终止。

5. 终止密码子突变 由于编码终止密码子（UAA、UAG 或 UGA）的 DNA 序列发生突变，珠蛋白链的合成就不在正常的位置上终止，而继续合成至新的终止密码子，因而生成了延长的异常珠蛋白链。例如，Hb Constant Spring 是由于 *α* 基因第 142 位终止密码子 TAA 变为谷氨酰胺密码子 CAA（T→C），对应的 mRNA 变化为 UAA→CAA，结果 α 链合成完 141 个氨基酸时并不停止，而是继续合成到下一个终止密码子（173 位）才终止，使 α 链延长为 172 个氨基酸。该突变基因转录的 mRNA 不稳定，易降解，导致 α 链合成减少，从而引发一种典型的非缺失型 α 地中海贫血。

6. 基因缺失 由于缺失的基因及部位不同，导致不同的珠蛋白肽链合成异常和不同类型的地中海贫血。

7. 融合基因 融合突变的实质是两种不同基因局部片段的拼接。这种由两种不同基因局部片段拼接而成的 DNA 片段称为融合基因，它们可编码融合蛋白。如 Hb Lepore，其 α 链结构正常，但非 α 链是由 δ 和 β 链连接而成，其 N 端像 δ 链，C 端像 β 链，称 δ-β 链。与此相反，另一种融合链的异常血红蛋白 Hb anti-Lepore，其 N 端像 β 链，C 端像 δ 链，称为 β-δ 链。这是由于染色体的错误联会和不等交换，形成了融合基因 δ-β 和 β-δ，合成了融合链的异常血红蛋白。β 和 δ 基因的融合意味着 β 基因的减缺，合成 β 链减少，表现为 β 地中海贫血的临床症状。

（三）常见的血红蛋白病

1. 常见的异常血红蛋白 我国异常血红蛋白的发生率为 0.24%~0.33%，以广西、广东、云南、贵州和新疆等地最高。

（1）镰状细胞贫血（sickle cell anemia，OMIM：603903）：是因 β 基因缺陷所引起的一种疾病，

笔 记

呈常染色体隐性遗传。患者β基因的第6位密码子由正常的GAG突变为GTG(A→T),使其编码的β珠蛋白N端第6位氨基酸由正常的谷氨酸变成了缬氨酸,形成HbS。这种血红蛋白分子表面电荷改变,出现一个疏水区域,导致溶解度下降。在氧分压低的毛细血管中,溶解度低的HbS聚合形成凝胶化的棒状结构,使红细胞变成镰刀状。镰变细胞引起血黏性增加,易使微细血管栓塞,造成散发性的组织局部缺氧,甚至坏死,产生肌肉骨骼痛、腹痛等痛性危象。同时镰状细胞的变形能力降低,通过狭窄的毛细血管时,不易变形通过,挤压时易破裂,导致溶血性贫血(图10-6)。杂合子(HbA/HbS)不表现临床症状,但在氧分压低时可引起部分细胞镰变。

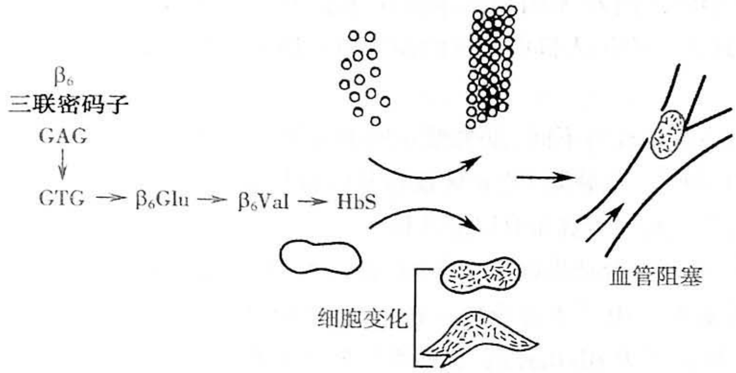


图10-6 镰状细胞贫血的发病机制

本病主要分布在非洲,也散发于地中海地区,在东非某些地区HbS基因频率高达40%,故镰状细胞贫血已成为世界范围内最严重的血红蛋白病。应用分子诊断技术可以对镰状细胞贫血进行基因诊断(图10-7)。

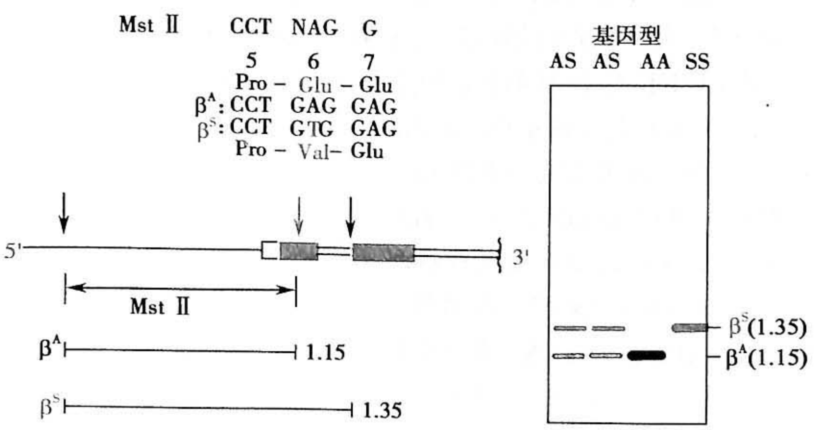


图10-7 镰状细胞贫血的基因诊断

(2)血红蛋白M病:也称为高铁血红蛋白症。正常血红蛋白(HbA)血红素中的铁原子与珠蛋白链上特定的组氨酸连接(α87His,β92His)和作用(α58His,β63His),保证二价铁离子(Fe^{2+})的稳定,以便结合氧。血红蛋白M(HbM)患者的珠蛋白基因中,由于上述某个氨基酸的密码子发生碱基置换,使珠蛋白链与铁原子连接或作用的有关氨基酸发生替代,导致部分血红素的二价铁离子(Fe^{2+})变成高价铁离子(Fe^{3+}),形成高铁血红蛋白(methemoglobin),影响携氧能力,使组织细胞供氧不足,产生发绀症状。血红蛋白M病呈常染色体显性遗传,杂合子HbM的含量通常在30%以内,可出现发绀症状。

2. 地中海贫血 地中海贫血(thalassemia)患者由于某种珠蛋白链的合成量降低或缺失,造成一些肽链缺乏,另一些肽链相对过多,出现肽链数量的不平衡,导致溶血性贫血,称为地中海贫血。按照合成速率降低的珠蛋白链类型,可以把地中海贫血区分为多种不同的类型:α珠蛋白链合成减缺的称为α地中海贫血,β链合成减缺的称为β地中海贫血,γ链合成减缺的称为γ

笔记

地中海贫血，δ和β链合成减缺的称为δβ地中海贫血，以此类推。

(1)α地中海贫血(α-thalassemia，OMIM：604131)：主要分布在热带和亚热带地区。该病在我国也相当常见，尤其在南方，发生率为2.64%。广东地区α地贫携带者频率为9.6%。因此，α地中海贫血已成为一个较严重的公共健康问题。α地中海贫血分为缺失型和非缺失型两大类。

1)缺失型α地中海贫血：缺失型α地中海贫血是由于α珠蛋白基因缺失所引起。包括：一条16号染色体上缺两个α基因的α^0(东南亚型)(--/αα)、缺1个α基因的α^+地中海贫血(-α/αα)。α^+地中海贫血常见的有$\alpha^{-3.7}$、$\alpha^{-4.2}$及$\alpha^{-2.7}$。$\alpha^{-3.7}$缺失了α^2基因的3′端及α^1基因的5′端，故又称之为右缺失。结果形成了由α^2基因的5′端及α^1基因的3′端形成的融合基因；$\alpha^{-4.2}$缺失了α^2基因，故又称之为左缺失。中国人群中常见的缺失型α地中海贫血为：--/αα(东南亚型)、$\alpha^{-3.7}\alpha/\alpha\alpha$及$\alpha^{-4.2}\alpha/\alpha\alpha$。

根据基因型和临床表现的不同，缺失型α地中海贫血可分成不同的类型。不同类型的α地中海贫血患者，体内缺失(或缺陷)的α珠蛋白基因数目各不相同，缺失的α基因越多，病情越严重。常见的缺失型α地中海贫血有以下几种。

Hb Bart's胎儿水肿综合征发病于胎儿期，基因型为α^0地中海贫血基因纯合子(--/--)，4个α珠蛋白基因全部缺失。由于不能合成α链，γ链便聚合为γ四聚体(γ4)。γ4首先发现于St Bartholomew医院，故命名为Hb Bart's。这种胎儿全身水肿，肝脾肿大，四肢短小，腹部因有腹水而隆起，故名Hb Bart's胎儿水肿综合征。Hb Bart's(γ4)具有很高的氧亲和力，在氧分压低的组织中，不易释放出氧，造成组织缺氧，故Hb Bart's水肿胎儿多于妊娠30~40周时死亡或早产后半小时内死亡。如果胎儿父母为α^0地中海贫血基因杂合子(--/αα)或已生育过一胎Hb Bart's水肿胎儿者，在妊娠中期孕妇有妊娠高血压和严重水肿，B超检查见胎儿异常，常提示为本病胎儿。

HbH病患者为α^0地中海贫血基因和α^+地中海贫血基因的复合杂合子，基因型为(--/-α)。由于4个α珠蛋白基因中有3个缺失或缺陷，使α链的合成受到严重影响，大量的β珠蛋白链过剩而聚合为β四聚体HbH(β_4)。HbH的氧亲和力为Hb A的10倍，在正常的生理条件下不易释放出氧。更为重要的是HbH是一种不稳定的四聚体，其β链上的巯基(-SH)易被氧化，导致β_4的解体，生成游离的β链。游离β链不能稳定地存在于红细胞内，结果沉淀聚积，形成H包涵体，附着于红细胞膜上，使红细胞膜受损，红细胞失去柔韧性，易被脾脏破坏，导致慢性溶血性贫血。HbH病患儿在出生时几乎无明显的症状，只有轻度贫血，但Hb Bart's的相对含量可高达25%。在发育过程中Hb Bart's逐渐被HbH替代，至1周岁左右便出现HbH病的临床症状。

标准型α地中海贫血患者为α^0地中海贫血基因的杂合子，基因型为(--/αα)；或是α^+地中海贫血基因的纯合子，基因型为(-α/-α)，均缺失2个α基因。前一种类型在我国较多见，基因分析可呈现出东南亚型α基因缺失，后一种类型多见于黑人。由于能合成相当量的α珠蛋白链，故仅表现出轻度溶血性贫血或无症状。

静止型α地中海贫血为α^+地中海贫血基因的杂合子，基因型为(-α/αα)，缺失1个α基因。由于只有一个基因缺失或突变，故临床上无症状，仅在出生时血液中含有1%~2%的Hb Bart's，可以通过血红蛋白电泳检出。

2)非缺失型α地中海贫血：中国人常见的非缺失型α地中海贫血有：Hb Constant Spring(Hb CS)α2 c.142TAA>CAA、Hb Quong Sze(Hb QS)α2 c.125CTG>CCG及Hb Westmead(Hb WS)α2 c.122CAC>CAG。

3)α地中海贫血的预防

遗传咨询：父母均为α^0的杂合子，子女1/4为Hb Bart's胎儿水肿综合征(--/--)、1/2为α^0的杂合子(--/αα)、1/4为正常人(αα/αα)；父母一方为α^0的杂合子，另一方为α^+的杂合子，子女1/4为Hb H病(--/-α)、1/4α^0的杂合子(--/αα)、1/4为α^+的杂合子(-α/αα)、1/4为正常人(αα/αα)；父母一方为α^0的杂合子(--/αα)，另一方为非缺失型α地中海贫血的杂合子(如：$\alpha^{cs}\alpha/\alpha\alpha$)，子女1/4为

笔记

症状严重的 HbH 病（--/$\alpha^{cs}\alpha$）、1/4 为非缺失型 α 地中海贫血的杂合子（$\alpha^{cs}\alpha/\alpha\alpha$）、1/4 为 α^0 的杂合子（--/αα）的杂合子、1/4 为正常人（αα/αα）；父母均为非缺失型 α 基因的杂合子 $\alpha^{cs}\alpha/\alpha\alpha$（或 $\alpha^{Qs}\alpha/\alpha\alpha$），子女 1/4 为 Hb H 病 $\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$ 纯合子（或 $\alpha^{Qs}\alpha/\alpha^{Qs}\alpha$ 纯合子）、1/2 为 $\alpha^{cs}\alpha/\alpha\alpha$ 的杂合子（或 $\alpha^{Qs}\alpha/\alpha\alpha$ 的杂合子）、1/4 为正常人 αα/αα。因为 $\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$ 纯合子（或 $\alpha^{Qs}\alpha/\alpha^{Qs}\alpha$ 纯合子）累及功能较强的 α2 基因，加之异常肽链对红细胞的破坏，可以引起 HbH 病。

产前诊断：可以在孕 9~13 周取绒毛、或孕 16~20 周取羊水、或孕 19~23 周去脐带血进行产前基因诊断。

植入前诊断：借助第三代试管婴儿的技术进行 α 地中海贫血的植入前诊断。

4）治疗：严重的 HbH 病患者需要输血。

（2）β 地中海贫血（β-thalassemia，OMIM：141900）：是一组以血红蛋白 β 珠蛋白肽链（β 链）合成减少（β^+）或缺失（β^0）为特征的遗传性血液病。该病在世界范围内广为流行，好发于地中海沿岸国家和地区，如意大利、希腊、马耳他、塞浦路斯等，以及东南亚各国的广大地区。我国 β 地中海贫血的发生率为 0.66%。广东地区 β 地贫携带者频率为 3.5%。临床上根据患者溶血性贫血的严重程度，将 β 地中海贫血分为重型、中间型和轻型三种类型。

1）重型 β 地中海贫血患者可能是 β^0/β^0、β^+/β^+ 或 $\delta\beta^0/\delta\beta^0$（$\delta\beta^0$ 为融合基因）等纯合子，也可能是 β^0 和 β^+ 地中海贫血基因的复合杂合子（β^0/β^+）。其共同特点是患者不能合成 β 链，或合成量很少，结果 α 链过剩而沉降到红细胞膜上，引起膜的性能改变，发生严重的溶血反应，同时它们可与代偿性表达的 γ 链组合成 Hb F（$\alpha_2\gamma_2$）。患儿出生后几个月便可出现溶血反应。由于组织缺氧，促进红细胞生成素分泌，刺激骨髓增生，骨质受损变得疏松，可出现鼻塌眼肿、上额前突、头大额隆等特殊的"地中海贫血面容"。

2）中间型 β 地中海贫血一般是 β^+ 地中海贫血基因的纯合子，患者的基因型通常为 β^+（高 F）/β^+（高 F）或 $\beta^+/\delta\beta^+$。前者为 β 地中海贫血变异型的纯合子，伴有 Hb F（$\alpha_2\gamma_2$）的升高。后者为两种不同变异型地中海贫血的复合杂合子。患者的症状介于重型和轻型之间，故称为中间型。

3）轻型 β 地中海贫血发生于 β^0 或 β^+ 地中海贫血基因的杂合子，无任何临床症状，需通过实验室检查才能确诊。患者主要是 β^+/β^A、β^0/β^A 或 $\beta^0/\delta\beta^A$ 等杂合子，都带有 1 个正常的 β 基因 β^A，所以可以合成相当量的 β 珠蛋白链。患者的 HbA_2（$\alpha_2\delta_2$）和 HbF（$\alpha_2\gamma_2$）可代偿性增高。

大量研究资料表明，β 地中海贫血除极少数是由于基因缺失引起以外，绝大多数是由于 β 珠蛋白基因调控区不同类型的点突变（包括单碱基置换，个别碱基的插入或缺失）所致。这些点突变分别导致转录受阻，mRNA 前体剪接加工错误，翻译无效，或合成不稳定的珠蛋白链而阻碍 α-β 二聚体形成，使珠蛋白链不平衡等。

4）胎儿血红蛋白持续存在症（hereditary persistence of fetal hemoglobin，HPFH）是由于出生后 γ 珠蛋白链的合成不能转变为 β 珠蛋白链的合成，导致 γ 珠蛋白链过量持续合成。两分子 α 珠蛋白与两分子 γ 珠蛋白形成 Hb F，一直保持高 Hb F 至终身。因 γ 珠蛋白链实质性的增加，弥补了 β 或 δ 珠蛋白链的不足，使血红蛋白四聚体两条 α 链和两条非 α 链之间保持平衡。即 Hb F 代偿了 Hb A 的缺陷，所以 HPFH 患者一般无明显的临床症状和血液学改变。HPFH 杂合子的 Hb F 为 17%~35%，比 $\delta\beta^0$ 地贫杂合子的 Hb F 要高，后者一般为 17%~18%。类 β 珠蛋白基因簇发生缺失或点突变导致 γ 基因高表达是某些 HPFH 发生的分子基础。

5）β 地中海贫血的预防：在遗传咨询方面，父母均为 β 地贫杂合子时（如 β^0/β），子女有 1/4 概率为 β^0/β^0 的纯合子，表现为重型 β 地中海贫血的患者；1/2 概率为 β^0/β 杂合子；1/4 概率为正常人（β/β 的纯合子）；在产前诊断方面，可以在孕 9~13 周取绒毛、或孕 16~20 周取羊水、或孕 19~23 周去脐带血进行产前基因诊断。

6）β 地中海贫血的治疗：重型 β 地中海贫血的患者需要输血维持生命。而脐血干细胞移植、骨髓干细胞移植可使患者获得较好的治疗效果。

笔记

(3)β地中海贫血合并α地中海贫血(β-thalassemia compound with α-thalassemia)时，症状往往会减轻。可能是由于多余的α珠蛋白链的减少使血红蛋白四聚体两条α链和两条非α链之间趋于平衡，体内的无效造血情况减轻，临床症状也随之减轻。

(4)X连锁α地中海贫血/智力发育迟滞综合征(X-linked α-thalassemia/mental retardation)：由于*ATR-X*基因突变所引起的一系列临床表现，包括：α地中海贫血、智力发育迟滞、尿道和生殖器官发育异常及性反转等。

The Hemoglobin Disorders

Sickle cell disease, which causes anemia, tissue infarctions, and multiple infections, is the result of a single missense mutation that produces an amino acid substitution in the β-globin chain.

The α-thalassemia conditions are usually caused by deletions of α-globin genes. The loss of three of these genes leads to moderately severe anemia, and the loss of all four is fatal.

Many different types of mutations can produce β-thalassemia conditions. Nonsense, frameshift, and splice-site donor and acceptor mutations tend to produce more-severe disease. Regulatory mutations and those involving splice-site consensus sequences and cryptic splice sites tend to produce less-severe disease.

二、血浆蛋白病

血浆蛋白病是血浆蛋白遗传性缺陷所引起的一组疾病。其中血友病较为常见。血友病(hemophilia)是一类遗传性凝血功能障碍的出血性疾病，包括血友病A(即血友病甲，又称凝血因子Ⅷ缺乏症，即传统所称的血友病)。血友病B(即血友病乙，又称凝血因子Ⅸ缺乏症、PTC缺乏症)及血友病C(即血友病丙，又称凝血因子Ⅺ缺乏症、PTA缺乏症)。

(一)血友病A

血友病A(hemophilia A)(OMIM：306700)是血浆中抗血友病球蛋白(anti-hemophilic globin, AHG)缺乏所致X连锁隐性遗传的凝血障碍性疾病。男性发生率较高(1/5000)，约占血友病总数的85%。

血友病A在临床上主要表现为反复自发性或轻微损伤后出血不止和出血引起的压迫症状和并发症；一般多为缓慢持续性出血，大出血罕见。出血部位广泛，体表和体内任何部分均可出血，可累及皮肤、黏膜、肌肉或器官等，关节多次出血可导致关节变形，颅内出血可导致死亡。

研究表明，凝血因子Ⅷ是一个复合分子，由3种成分构成，①AHG；②Ⅷ因子相关抗原；③促血小板黏附血管因子。血友病A是因AHG遗传性缺乏所致。*AHG*基因位于Xq28，长约186kb，几乎占X染色体的0.1%，由26个外显子组成。*AHG*基因的突变具有高度遗传异质性，至2012年6月20日已发现的致病性突变为1883种，涉及分子重排、缺失、核苷酸置换、插入和移码。其中约40%的重型血友病A患者涉及*AHG*基因第22内含子的分子重排，引起倒位所致病。目前，血友病A的预防主要是产前诊断，减少患儿出生。输入Ⅷ因子进行替代是目前本病的主要治疗方法。但长期的Ⅷ因子替代治疗可产生同种异体抗体，影响治疗效果。

(二)血友病B

血友病B(hemophilia B)(OMIM：306900)是凝血因子Ⅸ缺乏或其凝血功能降低而导致的凝血障碍性疾病。其临床症状与血友病A基本相同，但发病率较低，为1/10万~1.5/10万，占血友病类疾病总数的15%~20%。其分子病因是位于X染色体上的*FⅨ*基因突变所致，故该病的遗

笔记

传方式与血友病 A 相同，呈 X 连锁隐性遗传。

人类 *FIX* 基因定位于 Xq27.1-q27.2，全长 35kb，由 8 个外显子构成。完整的人 *FIX* 基因的 cDNA 长度为 2802bp，编码序列的长度为 1383bp，已发现致病性突变 1062 种。目前可以对血友病 B 进行基因诊断及产前基因诊断。

（三）第Ⅺ凝血因子缺乏症

第Ⅺ凝血因子缺乏症（Factor Ⅺ deficiency）（OMIM：264900）是血浆第Ⅺ凝血因子缺乏引起的凝血障碍性疾病，遗传方式为常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传，基因定位于 4q35.2。至 2012 年 7 月 10 日已发现致病性突变 159 种。本病症状较血友病 A 和血友病 B 轻。

（四）血管性假性血友病

血管性假性血友病也称 von Willebrand 病，是一种与Ⅷ凝血因子有关的遗传性凝血障碍。本病的发生主要是由于血浆中的一种大分子量的糖蛋白 von Willebrand 因子（vWF）缺乏。vWF 基因定位于 12pter-p12，长度为 180kb。vWF 由血管内皮细胞分泌，为Ⅷ凝血因子的载体，并可增强Ⅷ因子的稳定性。vWF 缺乏会降低Ⅷ凝血因子的活性；同时由于血小板中也含有 vWF，vWF 缺乏也影响血小板的凝血功能。因此本病患者有明显的出血倾向，但症状较轻。本病分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型，除第Ⅲ型为常染色体隐性遗传外，其余类型均为常染色体显性遗传。

三、结构蛋白缺陷病

构成细胞的基本结构和骨架的蛋白的遗传性缺陷可导致一类结构蛋白缺陷病。这类分子病包括肌营养不良症、胶原蛋白病等。

（一）肌营养不良症

较常见的肌营养不良症有 Duchenne 型肌营养不良症、Becker 型肌营养不良症。Duchenne 型肌营养不良症（Duchenne muscular dystrophy，DMD）（OMIM：310200）是最常见的 X- 连锁隐性致死性遗传病之一，群体发病率高达 1/3500 男性活婴。进行性肌萎缩和肌无力伴小腿腓肠肌假性肥大是其典型的临床特征，主要累及青少年男性。本病起病年龄 3~5 岁，初始症状表现为爬楼梯困难，特殊的爬起站立姿势；一般在 12 岁以前丧失站立和行走的能力，最后因心肌和呼吸肌无力于 20 岁前死于心力衰竭或呼吸衰竭，

DMD 基因定位于 Xp21.2，长约 2500kb，包含 79 个外显子，编码一条相对分子质量为 427 000 的多肽链，称为 dystrophin。dystrophin 主要分布于骨骼肌和心肌细胞中，对维持肌细胞膜的结构的完整性起着非常重要的作用。DMD 的发生多为缺失突变，缺失主要发生于 DMD 基因的 5′ 端或中央区域，导致 dystrophin 无法合成。DMD 的发生有 1/3 为新突变所引起，2/3 为原有突变所引起。

Becker 型肌营养不良（BMD）（OMIM：300376）症状较 DMD 轻，患者可活过生育期，从而将致病基因传给子代。BMD 和 DMD 属于同一种基因的同一类型的突变，但因其缺失的范围比较小，肌细胞内尚能合成一定量的 dystrophin。

（二）胶原蛋白病

胶原（collagen）约占人体蛋白质总量的 20% 以上，在不同的组织中分别由成纤维细胞、平滑肌细胞、成骨细胞、软骨细胞和某些上皮细胞合成分泌。胶原蛋白分子由三条相同或不同的 α 多肽链（α_1、α_2、α_3）组成。α 链的氨基酸残基约 1000 个，特点是甘氨酸、脯氨酸及羟脯氨酸丰富，不含或很少含有色氨酸、酪氨酸及甲硫氨酸。

目前已发现组织中的胶原类型有 10 多种，分别具有不同的化学及免疫学特性，是不同结构基因的产物。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胶原合称间质胶原（interstitial collagen）。Ⅰ型胶原主要由 2 条 α_1 链和 1 条 α_2 链组成，Ⅱ、Ⅲ型胶原都由 3 条 α_1 链组成。3 条 α 链均以右手超螺旋结构盘绕在一起形成原胶原分子，由原胶原分子组合成原纤维或微原纤维，再由原纤维粘合成胶原纤维（图 10-8）。Ⅰ型胶原分布很广，主要存在于皮肤、肌腱和韧带中，具有很强的抗压能力。Ⅱ型胶原的分布局

笔记

限于透明软骨、椎骨髓髓核及玻璃体中,具有较强的抗压能力。Ⅲ型胶原广泛分布于伸展性较大的组织,如结缔组织、血管壁及胎盘等处。Ⅳ型胶原由 2 条 α_1 链和 1 条 α_2 链组成,再聚合成交叉结构的巨分子,主要分布于各种基膜之中。

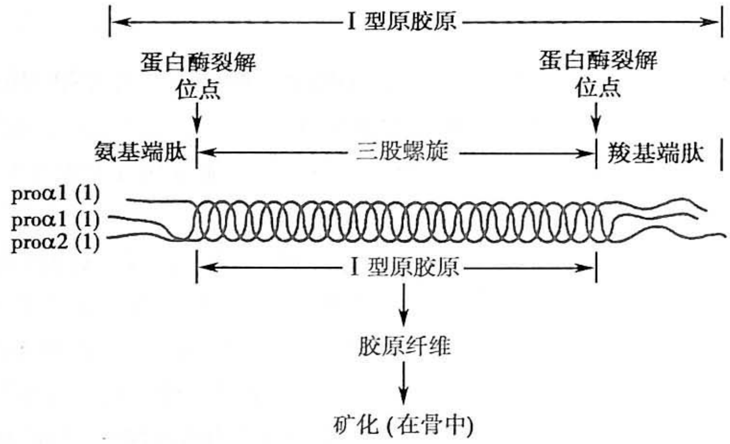


图 10-8 Ⅰ型胶原的结构及其功能

胶原蛋白病(collagen disorder)也称为“结缔组织遗传病”,主要包括成骨不全和 Ehlers-Danlos 综合征。

1. 成骨不全 成骨不全(osteogenesis imperfecta)(OMIM:166200)是一组因Ⅰ型胶原异常而引起的遗传异质性疾病,患者表现为骨质疏松、易骨折并伴有骨骼畸形等症状。该病的患病率约为 1/15 000,是最常见的一种常染色体显性遗传病。成骨不全分为 4 种类型,较常见的是Ⅰ型以及Ⅱ型成骨不全(表 10-2)。

表 10-2 成骨不全的遗传与临床特征

类型	临床特征	遗传方式	分子变化	遗传缺陷
Ⅰ型	轻型:蓝巩膜、易骨折但无骨畸形	AD	Ⅰ型胶原结构正常但量减少 50%	突变致 Proα1(Ⅰ)mRNA 合成量下降
Ⅱ型	围生期致死型:严重骨折畸形、黑巩膜,生后一周内死亡	AD	Ⅰ型胶原结构变异(特别是羟基端)	编码甘氨酸的密码子突变(包括 α1 或 α2 基因)
Ⅲ型	进行性畸变:进行性骨畸变、蓝巩膜、听觉丧失	AD	Ⅰ型胶原结构变异(特别是氨基端)	同Ⅱ型
Ⅳ型	正常巩膜性畸变:轻度畸形、矮小、听觉丧失	AD	同Ⅲ型	①同Ⅱ型;② α2 基因外显子跳跃突变

Ⅰ型成骨不全又称为蓝色巩膜综合征,病变累及骨骼、肌腱、韧带、筋膜、牙本质及巩膜等,主要临床症状为骨质疏松、致脆性增加而易反复骨折,巩膜呈蓝色,关节可过度活动而易于受伤并导致肢体畸形,牙齿生长不齐、畸形。伴传导性耳聋。多在青春期后发病。本病重症者矮小,X 线显示多发生骨痂。Ⅰ型成骨不全基因定位于 17q21.3-q22 以及 7q22.1,病因为胶原基因各种点突变导致的胶原成熟缺陷。如 α1 链胶原基因 *COL1 A1* 即胶原蛋白第 178 位氨基酸残基第 1 个碱基发生了 G→T 的单碱基置换,导致甘氨酸被半胱氨酸替代。

Ⅱ型成骨不全又称先天性致死性成骨不全,其临床症状比Ⅰ型成骨不全严重得多,表现为长骨短宽,宫内即可因骨质疏松、发脆而引起四肢、肋骨多发性骨折;蓝色巩膜;耳硬化性聋;身材矮小,患者一般为死胎或生后早期死亡。存活者伴有进行性脑积水,长骨囊性变。Ⅱ型成骨不全的胶原基因突变比Ⅰ型更复杂、多见,主要涉及 α1 链胶原基因 *COL1 A1* 和 α2 链胶原基因 *COL1 A2* 上的甘氨酸密码子点突变或重排。如 *COL1 A1* 即 α1 链 94 位上的甘氨酸被半胱氨酸

笔记

置换，导致了Ⅱ型成骨不全表型。

2. Ehlers-Danlos 综合征（Ehlers-Danlos syndrome，EDS）（OMIM：130050）　包括各种临床亚型：EDSⅠ~EDSⅨ等，有的呈常染色体显性遗传，有的为常染色体隐性遗传，患病率约为1/5000，其中EDSⅣ型最为严重。典型的Ehlers-Danlos综合征症状是皮肤可过度伸展，柔软脆弱易碎；皮肤受伤后愈合差，形成特殊的“香烟纸”疤；关节亦可过度伸展，导致髋、肩、肘、膝或锁骨关节易于脱位和受伤。

Ⅰ型Ehlers-Danlos综合征的分子病因可能是编码Ⅴ型胶原纤维α1链的基因*COL5 A1*、*COL5 A2*发生了突变；而其他类型的EDS的突变基因可能是：Ⅳ型EDS：*COL3 A1*；Ⅵ型EDS：赖氨酰羟化酶；Ⅶa及Ⅶb型EDS：*COL1 A1*和*COL1 A2*；Ⅶc型EDS：前胶原N-肽酶。

四、受体蛋白病

受体是位于细胞膜、细胞质或细胞核内的一类具有特殊功能的蛋白质，由于这类蛋白的遗传性缺陷导致的疾病称为受体病（receptor disease）。20世纪70年代Goldstein和Brown曾对家族性高胆固醇血症细胞膜上低密度脂蛋白受体作了深入的研究，并因此获得了诺贝尔医学奖。

家族性高胆固醇血症（familiar hypercholesterolemia，FH）（OMIM：606945）为遗传性高脂蛋白血症中的一个类型，遗传性高脂蛋白血症患者血浆中的胆固醇和三酰甘油增高，从而导致冠心病、心肌梗死等心血管疾病。家族性高胆固醇血症是由于细胞膜上的低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）受体缺陷而致病。在正常情况下，LDL与细胞膜上的LDL受体结合，通过内吞作用进入细胞，被溶酶体吞噬，为溶酶体酸性水解酶水解，释放出游离胆固醇。游离胆固醇在细胞内可激活酯酰辅酶A，将游离胆固醇脂化；游离胆固醇同时可抑制细胞内的β-羟基-β-甲基戊二酰辅酶A还原酶，从而减少细胞内胆固醇的合成。本病患者由于LDL受体缺陷，致使血浆中的LDL不能进入细胞，并使细胞内胆固醇的反馈抑制解除，使细胞内胆固醇合成增加并进入血浆，加重血浆胆固醇的堆积（图10-9）。

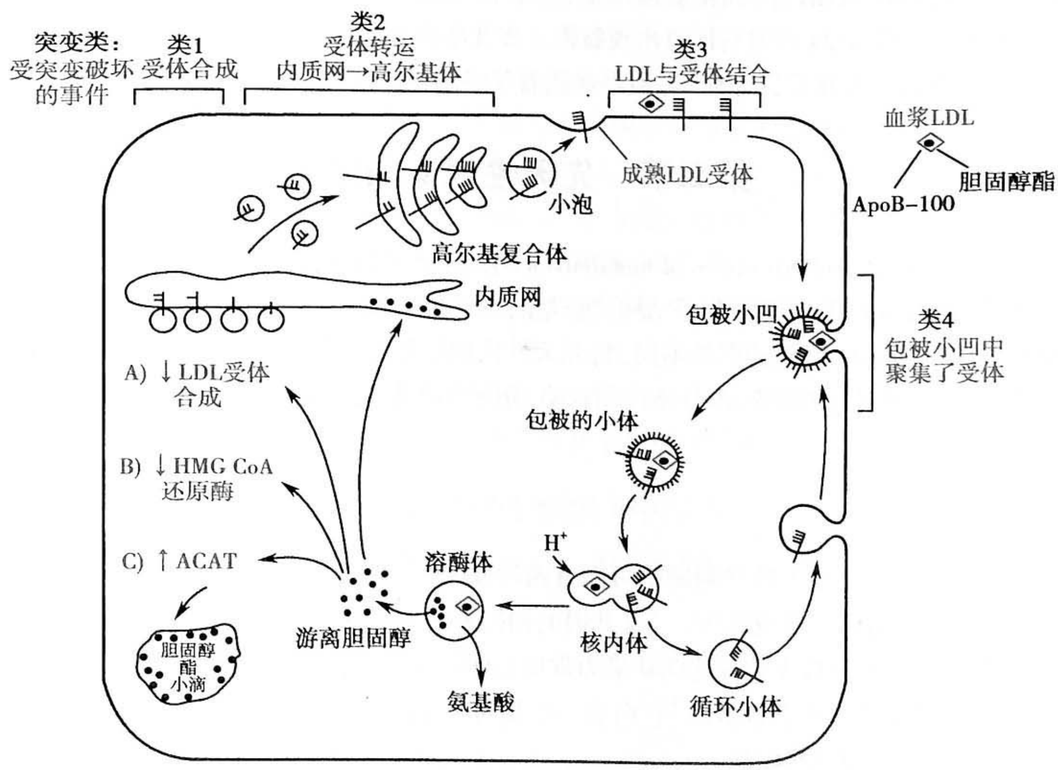


图10-9　LDL受体的细胞生物学功能及突变类型
图中：ACAT：酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶

笔记

本病为常染色体显性遗传，LDL 受体基因定位于 19p13.1-p13.2。LDL 基因突变包括碱基置换、插入、缺失等，其中以碱基缺失较多见。

五、膜转运蛋白病

由于膜转运蛋白的遗传缺陷导致的疾病称为膜转运蛋白病。如囊性纤维化病、胱氨酸尿症及先天性葡萄糖、半乳糖吸收不良症等。

（一）囊性纤维化病

囊性纤维化病（cystic fibrosis，CF）（OMIM：219700）是一种典型的膜转运蛋白疾病，它是高加索人种中最常见的遗传性疾病之一，每 2000 例新生儿中即有一例罹患此病，携带者的频率高达 1/20。CF 基因定位于 7q31，长约 250kb，包含 27 个外显子，编码一种细胞膜整合蛋白，该蛋白为 Cl^- 等物质的转运通道。CF 基因突变类型包括缺失、插入、错义突变、无义突变、剪接突变等。囊性纤维化病主要累及肺、胰腺等器官，最后因肺功能衰竭、感染和营养不良而死。

（二）胱氨酸尿症

胱氨酸尿症（cystinuria）（OMIM：220100）患者的肾小管及小肠黏膜上皮细胞的膜转运蛋白缺陷，使肾小管对胱氨酸、赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸的重吸收障碍。患者血浆中这四种氨基酸的含量偏低，而尿液中的含量增高，导致尿路结石发生，引起尿路感染和绞痛等症状。

胱氨酸尿症可分为三个亚型，Ⅰ型为常染色体隐性遗传，患者对四种氨基酸均不能吸收；Ⅱ型和Ⅲ型均为常染色体不完全显性遗传，杂合子尿液中的胱氨酸浓度介于正常纯合子和患者纯合子之间。Ⅲ型的症状较轻。

（三）先天性葡萄糖、半乳糖吸收不良症

先天性葡萄糖、半乳糖吸收不良症（congenital glucose/galactose malabsorption）（OMIM：606824）为常染色体隐性遗传疾病，由 Solute carrier family 5（*SLC5A1*）基因突变所致。*SLC5A1* 定位在 22q12.3。患者小肠上皮细胞转运葡萄糖、半乳糖的膜载体蛋白异常，致使葡萄糖和半乳糖吸收障碍，患者肠道内渗透压改变而使肠液增加，患者出现水样腹泻，腹泻的发生和程度与糖的进食时间与量有关，进食 24 小时后即可出现腹泻。婴儿喂食含葡萄糖和半乳糖的食物后随着腹泻加重继而出现脱水、营养不良等症状，但本病随着年龄增加对葡萄糖和半乳糖的耐受性会增加。

第二节　先天性代谢缺陷

先天性代谢缺陷（inborn errors of metabolism）也称遗传性酶病，指由于遗传上的原因（通常是基因突变）而造成的酶蛋白质分子结构或数量的异常所引起的疾病。

根据酶缺陷对机体代谢的影响不同，将先天性代谢缺陷分为糖代谢缺陷、氨基酸代谢缺陷、脂类代谢缺陷、核酸代谢缺陷、内分泌代谢缺陷、溶酶体沉积病、药物代谢缺陷和维生素代谢缺陷等。

一、先天性代谢缺陷的共同规律

从分子水平上看，先天性代谢缺陷可能有两种原因：一是由于编码酶蛋白的结构基因发生突变，引起酶蛋白结构异常或缺失；二是基因的调控系统发生异常，使之合成过少或过多的酶，引起代谢紊乱。绝大多数先天性代谢缺陷为常染色体隐性遗传，也有少数为 X 连锁隐性遗传。

先天性代谢缺陷的种类繁多，但它们有一些共同的特征。这些特征有助于人们理解这类疾病，在临床上正确处理这些疾病。

（一）酶缺陷与酶活性

笔记

在机体内，酶的正常数量是大大超过维持机体新陈代谢所必需的数量，因此杂合状态下所

残存的 50% 的活性能保证杂合体的正常代谢。事实上，5%~10% 的酶活性即可使该酶所催化的代谢反应正常进行并维持底物和产物在适当的水平上。当然也有一些酶需要有较高活性才能使机体代谢途径正常进行。

（二）底物、中间代谢产物堆积和产物缺乏

由于酶的生理功能是催化底物转变为产物，故几乎所有因酶缺陷所引起的病理改变都直接或间接地与底物、中间代谢产物的堆积或产物的缺乏或兼而有之有关。当然，在不同的疾病类型中常以某一种情况（或底物、中间代谢产物堆积或产物缺乏）为主造成病理损害。

（三）底物分子的大小与性质

先天性代谢缺陷有时是全身性的，有时是局部性的，这取决于底物分子的大小和理化性质。大分子物质（如黏多糖）不易扩散，因而在酶缺陷时常堆积在某些组织、细胞或细胞器中；而小分子物质（如苯丙氨酸）则易于扩散，由酶缺陷所引起的堆积往往弥漫至全身多种组织、细胞而引起全身性病变。

（四）临床表型与酶缺陷

在某些情况下，某一基因的突变可导致多种不同的酶活性改变，表现为多种复杂的临床表型；在另一些情况下，同样的病理、临床特征可由多种不同的基因所引发。这些都为先天性代谢缺陷的病理、生化及临床分析带来了一定的困难，需谨慎对待。

二、糖代谢遗传病

由于参与糖代谢的酶的遗传性缺陷，使体内的糖代谢异常而产生糖代谢缺陷病。主要的糖代谢缺陷病包括半乳糖血症、葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、黏多糖贮积病和糖原贮积症等。

（一）半乳糖血症

半乳糖血症（galactosemia）（OMIM：230400）主要表现为患儿对乳糖不耐受，婴儿哺乳后呕吐、腹泻，继而出现白内障、肝硬化、黄疸、腹水、智力发育不全等。发病率约为 1/50 000。

乳类所含乳糖经消化道乳糖酶分解产生葡萄糖和半乳糖。半乳糖先后经半乳糖激酶和半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶（GPUT）催化，生成 1-磷酸半乳糖和 1-磷酸葡萄糖，进一步代谢供组织利用。典型的半乳糖血症患者由于 *GPUT* 基因缺陷使该酶缺乏，导致半乳糖和 1-磷酸半乳糖在血中累积，部分随尿排出。1-磷酸半乳糖在脑组织累积可引起智力障碍；在肝累积可引起肝损害，甚至肝硬化；在肾累积可致肾功能损害，引起蛋白尿和氨基酸尿。半乳糖在醛糖还原酶作用下生成半乳糖醇，可使晶状体渗透压改变，水分进入晶状体，影响晶状体代谢而致白内障。血中半乳糖升高会抑制糖原分解成葡萄糖，出现低血糖（图 3-8）。

半乳糖血症属于常染色体隐性遗传，致病基因定位于 9p13。GPUT 的表达是由一组复等位基因控制的。决定 *GPUT* 的基因（Gt^+）突变后形成隐性致病基因（*gt*），*gt* 决定 GPUT 不能生成，此外还有另一突变基因（Gt^D），其纯合体（Gt^DGt^D）表型正常，但 GPUT 活性降低。这一组复等位基因可以组合成 6 种基因型，它们的群体频率与临床表型的关系见表 10-3。

表 10-3　*GPUT* 基因型与表型关系

基因型	群体频率 %	相对酶活性	表型
Gt^+Gt^+	91.2	100	正常
Gt^+Gt^D	7.6	75.0	正常
Gt^DGt^D	0.16	50.0	正常
Gt^+gt	0.96	50.0	正常
Gt^Dgt	0.04	25.0	发病边缘
gtgt	0.0025	0.0	半乳糖血症

（二）葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

由于葡糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏而引起的葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症（glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency，G6PD deficiency）（OMIM：305900）是一种常见的X连锁不完全显性遗传病。临床上主要表现为一组溶血性疾病，包括："蚕豆病"、药物性溶血、新生儿黄疸、某些感染性溶血和慢性非球形细胞溶血性贫血。在我国多数G6PD缺乏者没有临床症状，但在诱因作用下发病。

红细胞内的糖代谢以无氧酵解为主，但也有少量的是通过磷酸戊糖旁路。G6PD是磷酸戊糖旁路代谢途径中的第一个酶，也是第一个限速酶。它催化葡糖-6-磷酸生成6磷酸葡萄糖酸内酯，同时生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）。NADPH作为供氢体，参与体内的多种代谢反应，其作用之一是维持谷胱甘肽的还原状态。还原型谷胱甘肽可以将机体在生物氧化过程中产生的H_2O_2还原为H_2O，避免了组织、细胞的氧化性损伤。葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者由于G6PD的活性降低，红细胞内葡萄糖通过磷酸戊糖旁路的代谢障碍，不能产生足够的NADPH，影响GSH的生成，导致H_2O_2堆积，致使红细胞膜遭受氧化性损伤；同时H_2O_2等过氧化物含量增加，使血红蛋白β链第93位半胱氨酸的巯基氧化，使血红蛋白的4条肽链解开，血红蛋白变性成为Heinz小体，含有Heinz小体的红细胞变形性较低，不易通过脾或肝窦而被阻留破坏，最终引起血管内和血管外溶血。

*G6PD*基因定位于Xq28。G6PD缺乏症为X连锁不完全显性遗传病。男性半合子发病，女性杂合子具有不同的表现度。其原因是女性杂合子细胞内带有一对*G6PD*等位基因，即野生型等位基因和突变型等位基因。由于其中一条X染色体在胚胎早期发生失活，使得女性杂合子体内部分细胞群带有活性的野生型等位基因，而另一部分细胞群带有活性的突变型等位基因，成为嵌合体。如果带有活性的突变型等位基因细胞群的比例高，则这个女性杂合子将表现G6PD酶活性的明显降低；如果她带有活性的野生型等位基因细胞群的比例高，则将表现G6PD酶活性的轻度降低或正常。酶学检测的方法不能检出G6PD酶活性正常的女性杂合子，基因诊断是检出这些女性杂合子的有效方法。

G6PD缺乏症的分布是世界性的，几乎没有一个种族或民族不存在这种缺陷，估计全世界有4亿受累。但各地区人群的发病率与基因频率差别较大。我国的发病率呈南高北低的特点。广东汉族人可达8.6%，云南德宏傣族人高达17.4%，北方各省则较少见。*G6PD*基因突变具有高度遗传异质性。至2012年7月10日，全球已发现致病的G6PD的基因突变型171种，其中我国26种。中国人群中最常见的*G6PD*基因突变型为c.1376G>T、c.1388G>A及c.95A>G。

（三）糖原贮积症

糖原贮积症（glycogen storage disease，GSD）是一组罕见遗传代谢病。因参与糖原分解和合成的酶异常改变、使糖原在体内贮积而发病。病变主要累及肝脏及肌肉，但有时也伴有心、肾和神经系统的损伤。根据所缺的酶不同，可将糖原贮积症分为Ⅰ～Ⅸ型（表10-4），除GSDⅡb及GSD Ⅷ型为X连锁隐性遗传外，其余为常染色体隐性遗传，以Ⅰ型为最常见。

Ⅰ型糖原贮积症因的致病基因定位于17q21。由于编码葡萄糖-6-磷酸酶的基因突变，葡萄糖-6-磷酸酶缺陷，使肝、肾及肠黏膜等组织中糖原蓄积，患者易出现低血糖，并有肝、肾肿大等症状，严重时会发生酸中毒。

Ⅱ型糖原贮积症（Pompe disease）发病率1/20万，其致病基因定位在17q25.2。由于α-1，4-葡糖苷酶基因的突变引起溶酶体内α-1，4-葡糖苷酶的缺乏，使糖原处理障碍，造成溶酶体内糖原堆积，病变累及心肌及全身肌肉，此病一般在儿童期即发病，患者因心肌无力、心脏扩大而最终死于心力衰竭。目前该病可以通过Myozyme酶替代进行治疗。通过检测胎儿α-1，4-葡糖苷酶基因的致病性突变进行产前诊断，可以有效地防止患儿出生。

其余各型糖原贮积症见表10-4。

笔记

表 10-4　糖原贮积症的几种类型

病名	OMIM	缺陷的酶	遗传方式及基因定位	症状
GSD Ⅰa	232200	葡萄糖 -6- 磷酸酶	AR, 17q21	肝肾肿大、低血糖、酸中毒、生长迟缓
GSD Ⅰb	232220	微体葡萄糖 -6- 磷酸转运	AR, 11q23	同Ⅰa 型，还伴粒细胞减少或功能障碍
GSD Ⅰc	232240	微体磷酸吡咯转运	AR, 11q23	同Ⅰa 型，还伴粒细胞减少或功能障碍
GSD Ⅱ	232300	α-1, 4- 葡糖苷酶	AR, 17q25.2	心衰、肌无力、巨舌
GSD Ⅱb	300257	溶酶体相关膜蛋白基因（LAMP2）	XR, Xq24	心衰、肌无力、低智力
GSD Ⅲ	232400	淀粉 -1, 6- 葡糖苷酶	AR, 1p21	与Ⅰ型相似，但症状较轻
GSD Ⅳ	232500	淀粉 -（1, 4; 1, 6）转葡糖苷酶	AR, 3p12	肝脾肿大，肝硬化
GSD Ⅴ	232600	肌磷酸化酶	AR, 11q13	肌无力，肌痉挛
GSD Ⅵ	232700	肝磷酸化酶	AR, 14q21-q22	低血糖症，生长迟缓
GSD Ⅶ	232800	肌磷酸果糖激酶	AR, 12q13.3	肌痉挛，肌无力，肌痛
GSD Ⅷ	306000	磷酸化酶 b 激酶 PHKA2 基因突变	XR, Xq12-13	轻型低血糖，肝大、生长迟缓。胆固醇、甘油三酯升高、白内障
GSD Ⅸ	604549	磷酸化酶 b 激酶 PHKB 及 PHK G2 基因突变	AR, 16p12.1-p11.2	肝大、饥饿性低血糖

（四）黏多糖贮积症

黏多糖是蛋白质和氨基多糖结合形成的糖蛋白，是结缔组织基质、线粒体、核膜和质膜的重要组成成分。氨基多糖又称酸性黏多糖，由己糖醛酸和氨基己糖或中性糖组成的二糖单位彼此相连形成的长链。氨基多糖根据二糖单位组成的不同分为：硫酸软骨素、硫酸乙酰肝素、硫酸皮肤素、硫酸角质素和透明质酸等。黏多糖分解时需要多种溶酶体水解酶的参与，这些酶的遗传性缺陷可使氨基多糖降解不完全而蓄积于溶酶体中导致黏多糖贮积症（mucopolysaccharidosis，MPS）。患儿会出现肝脾肿大、骨骼异常、面容粗陋；智力障碍等症状，蓄积的黏多糖可随患儿的尿液排除。

本病可分许多类型，其中Ⅱ型为 X 连锁隐性遗传，其他各型均为常染色体隐性遗传（表 10-5）。

表 10-5　黏多糖贮积症的几种类型

疾病	OMIM	缺陷的酶	基因定位	遗传方式	主要症状
MPS Ⅰ H	252800	α- 艾杜糖醛酸酶	4p16.3	AR	角膜混浊、侏儒、进行性智力低下、骨骼异常、10 岁前死亡
MPS Ⅰ S	607016	α- 艾杜糖醛酸酶	4p16.3	AR	角膜混浊、主动脉瓣病、智力及寿命正常
MPS Ⅱ	309900	艾杜糖醛酸硫酸酯酶	Xq28	XR	智力低下，肝脾肿大，骨骼异常
MSP Ⅲ A	252900	硫酸乙酰肝素硫酸酯酶	17q25.3	AR	神经紊乱，肝脾肿大，骨骼异常
MSP Ⅲ B	252920	N- 乙酰 α- 氨基葡糖苷酶	17q21	AR	同上
MSP Ⅲ C	252930	乙酰辅酶 A：α- 氨基葡糖 N- 乙酰基转移酶	8p11.1	AR	同上
MSP Ⅲ D	252940	N- 乙酰 α- 氨基葡糖 -6- 硫酸酯酶	12q14	AR	同上
MPS Ⅳ A	253000	硫酸软骨素硫酸酯酶	16q24.3	AR	发育迟缓，骨骼异常

笔记

续表

疾病	OMIM	缺陷的酶	基因定位	遗传方式	主要症状
MPSⅣB	253010	硫酸软骨素硫酸酯酶		AR	齿稀、颈椎发育不良 其余同上
MPSⅤ		过去将 MPS IS 型称之为：MPSⅤ型			
MPSⅥ	253200	软骨素-4-硫酸酯酶	5q11-q13	AR	严重骨骼变化、心瓣病、白细胞包涵体
MPSⅦ	253220	β-葡糖苷酸酶	7q21-11	AR	肝脾肿大，骨发育不良、智力低下

三、氨基酸代谢遗传病

由于参与氨基酸代谢的酶的遗传性缺陷，使体内的氨基酸代谢异常而产生氨基酸代谢缺陷病。主要的氨基酸代谢缺陷病包括苯丙酮尿症、白化病和尿黑酸尿症等。

（一）高苯丙氨酸血症

一组苯丙氨酸代谢障碍，引起血液中苯丙氨酸浓度异常升高的疾病，具有明显的等位基因遗传异质性和基因座遗传异质性。

1. 典型苯丙酮尿症（phenylketonuria，PKU）（OMIM：261600） 一种严重的常染色体隐性遗传性氨基酸代谢病，首次发现于 1934 年，因患者尿中排泄大量的苯丙酮酸而得名。国外发病率约 1/4500~1/100 000，我国发病率约为 1/16 500。典型 PKU 患者由于肝脏内苯丙氨酸羟化酶（PAH）缺乏，苯丙氨酸不能转变为酪氨酸，而转变为苯丙酮酸和苯乳酸并在体内累积，并导致血液和尿液中苯丙氨酸及其衍生物排出增多（图 3-9）。同时多巴胺、5-羟色胺、γ-氨基丁酸等重要神经递质缺乏，引起神经系统的功能损害。临床上表现为精神发育迟缓，皮肤、毛发和虹膜色素减退，头发呈赤褐色，癫痫，湿疹，特殊的鼠样臭味尿。患儿在出生后若不及早得到低苯丙氨酸饮食治疗，便出现不可逆的大脑损害和严重的智力发育障碍。致病基因已定位于 12q24.1 并已被克隆。至 2012 年 7 月 10 日已发现 525 种致病性突变，具有明显的等位基因遗传异质性。

2. 非典型苯丙酮尿症 四氢生物蝶呤是苯丙氨酸羟化生成酪氨酸所必需的辅助因子。当四氢生物蝶呤合成或循环利用过程中所需要的酶缺乏时，四氢生物蝶呤生成减少，苯丙氨酸不能羟化生成酪氨酸。同时造成多巴胺、5-羟色胺等重要神经递质缺乏，加重神经系统的功能损害，引起非典型苯丙酮尿症。这些影响四氢蝶呤代谢的酶包括：6-丙酮酰基四氢蝶呤合成酶（6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase，6-PTS）、鸟苷三磷酸环化水解酶（guanosine triphosphate cyclohydrolase，GTP-C）、蝶呤-4α-甲醇胺脱水酶（pterin 4-carbinolamine dehydratase，PCD）及二氢生物蝶啶还原酶（dihydropteridine reductase，DHPR）。基因定位信息分别为：*DHPR*：4p15.31，*6-PTS*：11q22.3-23.3，*GTP-C*：14q22，*PCD*：10q22。

已发现了一系列导致高苯丙氨酸血症的基因突变，因而可以进行有效的基因诊断和产前诊断。目前临床上常在婴儿出生后立即进行筛查，一经确诊，立即给患儿停乳，喂给低苯丙氨酸水解蛋白。补充四氢生物蝶呤、L-多巴，5-羟色氨，卡比多巴等。禁荤食、乳类、豆类和豆制品。多吃蔬菜和水果。经上述饮食治疗可以达到临床痊愈。

（二）白化病

白化病（albinism）是一组较为常见的眼、皮肤及其附属器官黑色素缺乏所引起的疾病，分为非综合征白化病和综合征白化病两大类。非综合征白化病包括眼皮肤白化病及眼白化病。

眼皮肤白化病是最常见的一种白化病，具有基因座遗传异质性。根据致病突变基因的不同分为 4 型。眼皮肤白化病Ⅰ型（OMIM：203100）：致病原因是酪氨酸酶基因突变。基因定位于 11q14-q21，含 5 个外显子，转录子长 2384bp，编码由 529 个氨基酸残基组成的相对分子质量为 60kD 的酪氨酸酶。正常情况下，人体黑素细胞中的酪氨酸在酪氨酸酶催化下，经一系列反应，

笔记

最终生成黑色素。白化病患者体内酪氨酸酶基因突变，使该酶缺乏，故不能有效地催化酪氨酸转变为黑色素前体，最终导致代谢终产物黑色素缺乏而呈白化（图 3-9）。患者全身皮肤、毛发、眼睛缺乏黑色素，全身白化，终身不变。患者眼睛视网膜无色素，虹膜和瞳孔呈现淡红色，畏光怕光，眼球震颤，常伴有视力异常。患者对阳光敏感，暴晒可引起皮肤角化增厚，并诱发皮肤癌。该病发病率约 1/10 000~1/12 000，呈常染色体隐性遗传。眼皮肤白化病Ⅱ型（OMIM：203200）：致病原因为 *P* 基因（*P protein* gene）突变。*P* 基因定位于 15q11.2-q12，含 24 个外显子，转录子长 3186bp，编码 838 个氨基酸残基。生成相对分子质量为 110kD、位于黑色素小体膜上的跨膜蛋白。黑色素由决定黑棕色的真黑素和决定红黄色的褐黑素组成。*P* 基因的产物是真黑素合成所必需的物质。*P* 基因突变引起真黑素合成减少，患者皮肤、毛发和眼中的真黑素缺乏。出现皮肤白，毛发黄白或黄棕色，虹膜灰色或棕色，常伴有视力异常。此型临床症状较Ⅰ型为轻，患者出生时毛发和虹膜有少量色素沉着。呈常染色体隐性遗传。眼皮肤白化病Ⅲ型（OMIM：203290）：致病原因为酪氨酸酶相关蛋白 -1 基因（tyrosinase-related protein-1，TYRP1）突变。*TYRP1* 基因定位于 9p23，含 8 个外显子，转录子长 2848bp，编码 536 个氨基酸残基。生成相对分子质量为 61kD 的酪氨酸酶相关蛋白 -1，具有稳定酪氨酸酶的作用。患者可表现为淡棕色皮肤和头发，蓝灰色虹膜。部分患者有眼球震颤或斜视。该型见于非洲黑人、巴基斯坦人、印度人、德国人及中国人。呈常染色体隐性遗传。Ⅳ型（OMIM：606574）：致病原因为膜相关转运蛋白基因（membrane-associated transporter protein，MATP）突变。*MATP* 基因定位于 5p13.3，含 7 个外显子，转录子长 1714bp，编码 530 个氨基酸残基。生成相对分子质量为 58kD 的膜相关转运蛋白。患者的临床表现与眼皮肤白化病Ⅱ型有重叠。呈常染色体隐性遗传。

（三）尿黑酸尿症

1902 年，英国著名的内科医生 Garrod 仔细观察了尿黑酸尿症（alkaptonuria）（OMIM：203500），并发现这种病具有家族聚集现象。例如，在某些病例中，常有两个或多个同胞患病，但其父母正常。Garrod 为此请教了当时的遗传学家 Bateson，他们在共同调查分析了家族患病史后一致认为，尿黑酸尿症是孟德尔隐性遗传的结果。从此，尿黑酸尿症就作为人类隐性遗传的首例而载入史册。Garrod 关于尿黑酸尿症的推测于 1958 年由 LaDu 等予以证实。后来，Garrod 还研究了白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症等类似疾病，并由此提出了“先天性代谢缺陷”的概念。正是由于 Garrod 明察秋毫的观察力、科学的思维和严谨的作风，使他成为人类生化遗传学的创始人，远远地走在了时代的前面。

尿黑酸尿症患者的尿中含有尿黑酸（alkapton），曝光后可变为黑色的物质，这种病症在婴儿期就可表现出来，到成年时由于尿黑酸大量沉积于结缔组织引起褐黄病（ochronosis），在皮肤。面颊。耳廓、巩膜等处出现色素沉着。尿黑酸沉积于关节引起褐黄病性关节炎，严重者并发心脏病。

Garrod AE（Father of Biochemical Genetics：Inborn Errors of Metabolism，1909

It might be claimed that what used to be spoken of as a diathesis is nothing else but chemical individuality. But to our chemical individualities are due our chemical merits as well as our chemical shortcomings; and it is more nearly true to say that the factors which confer upon us our predispositions to and immunities from the various mishaps which are spoken of as diseases, are inherent in our very chemical structure: and even in the molecular groupings which confer upon us our individualities, and which went to the making of the chromosomes from which we sprang.

笔记

四、核酸代谢遗传病

由于参与核酸代谢的酶的遗传性缺陷，使体内的核酸代谢异常而产生核酸代谢缺陷病。主要的核酸代谢缺陷病包括次黄嘌呤 - 鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺陷症和着色性干皮病等。

（一）次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺陷症

1964 年，Lesch 和 Nyhan 曾描述了这样一种病例：患儿发作性地用牙齿咬伤自己的指尖和口唇，或将自己的脚插入车轮的辐条之间，患儿的知觉是正常的，一边由于疼痛而悲叫，一边仍继续这种自残行为。当时医学界将这种疾病称为 Lesch-Nyhan 综合征（Lesch-Nyhan syndrome）（OMIM：300322）或自毁容貌（self-mutilation）综合征。

本病是一种由于次黄嘌呤 - 鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase，HGPRT）缺陷所致的疾病，故又称为 HGPRT 缺陷症。HGPRT 是体内核酸补救合成途径的关键酶，它的缺陷使次黄嘌呤、鸟嘌呤向相应核苷酸的转化受阻，底物在体内堆积，特别是在神经系统中的堆积，进而引起发病（图 10-10）。

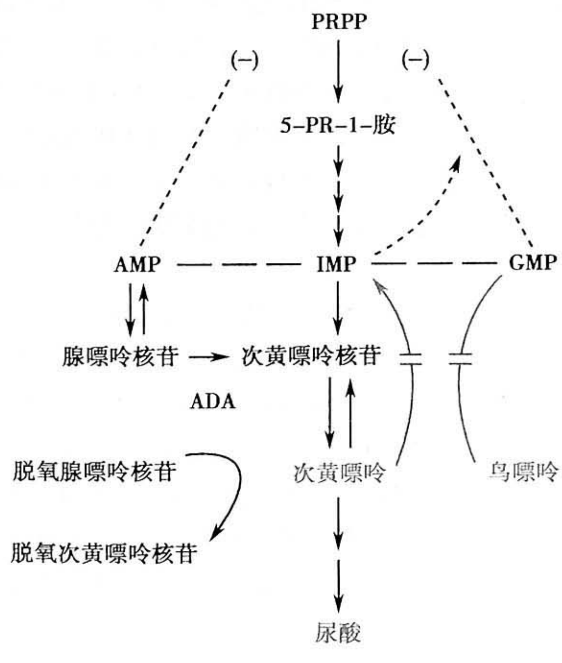


图 10-10 嘌呤合成代谢

次黄嘌呤 - 鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺陷症呈 X 连锁隐性遗传，基因定位于 Xq26-q27.2，患者均为男性，患者的母亲为致病基因携带者。检测酶的活性可为诊断该病提供依据。

（二）着色性干皮病

着色性干皮病（xeroderma pigmentosum，XP）（OMIM：278700~278750）为一组常染色体隐性遗传病，发病率约 1/25 万。患者体内缺乏核酸内切酶，本病在出生后到青少年期均可发病。皮肤对阳光过敏，日照后可出现红斑、水肿、色素沉着、干燥、角化过度及萎缩等皮损。有些患者智能落后，感音性耳聋及共济失调。易患基底细胞癌、鳞癌、恶性黑色素瘤等，均伴有免疫系统的异常。

本病可分为（XPA~XPG）7 型，目前已克隆出 *XPA*、*XPB*、*XPC*、*XPD* 等基因，其中 *XPA* 定位于 9q34.1，*XPB* 定位于 2q21。

五、脂类代谢遗传病

脂类代谢遗传病指脂类代谢过程中特异性酶的缺乏所引起的遗传疾病。主要包括了神经鞘脂贮积症、黏脂贮积症等。

笔记

（一）Gaucher病

Gaucher病（Gaucher disease）是一种常染色体隐性遗传的溶酶体贮积症。在正常生理条件下，酸性β-葡萄糖脑苷脂酶（acid beta-glucosidase，GBA）催化葡萄糖脑苷脂分解成葡萄糖和神经酰胺。如果β-GBA基因发生突变，酶活性降低，单核-巨噬细胞内的葡萄糖脑苷脂不能被进一步水解而贮积在溶酶体中，形成Gaucher细胞。这些细胞在组织、器官的浸润引起疾病。根据临床表现，Gaucher病可分为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型，均由β-GBA基因突变所致，致病基因位于1q22。

1. Ⅰ型Gaucher病（OMIM：230800）　这是最常见的类型。其临床特点是患者无原发性中枢神经系统的症状。发病年龄从出生几个月至成人，患者多在婴-幼儿期表现出生长发育迟缓，肝脾肿大（可继发门脉高压），各类血细胞减少，骨髓被Gaucher细胞浸润。患者易发生肺部感染而死亡。有的患者可出现骨和关节的间歇痛和病理性骨折。可出现结膜黄斑，面部及下肢的黄色、棕黄色色素沉着。患者病情的严重程度不一，婴儿患者症状较严重，有些成人患者症状较轻，甚至没有临床症状。通过羊水β-GBA酶活性及致病基因突变检测可进行产前诊断。Cerezyme的酶替代治疗、骨髓或脐血干细胞移植具有较好的治疗前景。

2. Ⅱ型Gaucher病（OMIM：230900）　急性-中枢神经系统受累型。患儿出生时多正常，婴儿期发病，2岁前死亡。其临床特点是婴-幼儿期出现急性的肝、脾、肺等重要器官受累及颅神经异常、锥体外束征等引起的症状，表现为：肝脾肿大、生长迟缓、反复肺部感染；吸吮、吞咽困难、牙关紧闭、斜视、意识障碍、颈强直、头后仰、肌张力增高、角弓反张、腱反射亢进、进行性痉挛等。患儿常因肺部感染或缺氧而死亡。此外，还有一种类型发病更早、死亡率高，称之为围产期致死性Gaucher病（perinatal lethal Gaucher）。

3. Ⅲ型Gaucher病（OMIM：231000）　亚急性-中枢神经系统受累型。其临床特点是病程进展较Ⅱ型Gaucher病为慢。最初出现肝脾肿大，随后出现共济失调、惊厥等症状。Ⅲ型A常出现肌阵挛和痴呆；Ⅲ型B出现分离性核上水平凝视麻痹和攻击行为；Ⅲ型C患者常伴有心血管的钙化。

（二）Tay-Sachs病

Tay-Sachs病（Tay-Sachs disease）（OMIM：272800）是一种常染色体隐性遗传病，以进行性神经变性为特征。多在婴儿时期发病，2~3岁死亡。本病高发于德裔犹太人群（Ashkenazi Jews）。

在正常生理条件下，氨基己糖苷酶（Hexosaminidase A，HEXA）催化GM2神经节苷脂分解成GM3神经节苷脂和N-乙酰氨基半乳糖。当HEXA缺乏时，GM2神经节苷脂分解有障碍，在脑组织和内脏器官的溶酶体中贮积、沉淀引起Tay-Sachs病。临床上表现为生长发育迟缓；对声、光及触觉敏感，逐渐出现激惹现象；随后出现瘫痪、痉挛、惊厥、痴呆和失明。由于视神经节细胞中充满了GM2神经节苷脂，在视网膜中心凹周围出现灰白色的区域。加之视网膜神经纤维变性使黄斑区血管脉络暴露，检眼镜检查可见有诊断意义的樱桃红色斑点。病理检验可在中枢神经系统中发现气球状神经细胞。

*HEXA*基因位于15q23，致病性突变涉及错义突变、缺失和插入等。本病已能有效地进行基因诊断和产前基因诊断。细胞培养和羊水细胞培养后进行酶学检查也可以协助诊断。目前尚无有效的方法对本病进行治疗。虽然人工合成的HEXA替代治疗可以使细胞内的氨基己糖苷酶活性暂时的升高，延缓病情的进展，但是不能逆转已发生的病理损害。因此，做好产前诊断，防止患儿出生仍是当前的主要预防措施。

六、先天性代谢缺陷引起的罕见遗传病的治疗

罕见病（rare disorder）是指患病率很低、患者数极少的疾病。世界卫生组织将罕见病定义为：患者数占总人口的0.65‰~1‰的疾病。目前中国专家对罕见遗传病的共识是：成人患病率低于50万分之一，新生儿中发病率低于万分之一的遗传病可定为罕见遗传病。罕见遗传病通

笔记

常由基因突变等所致,多数是严重的遗传性慢性疾病,可危及生命。世界卫生组织公布将近有5000~6000种罕见遗传病,其中仅有约1%的罕见遗传病有有效的治疗药物(表10-6)。

表10-6 目前我国可治性罕见遗传病及其治疗方法

病名	OMIM	缺陷	治疗方法
典型、非典型苯丙酮尿症	261600	苯丙氨酸羟化酶、二氢蝶啶还原酶	低苯丙氨酸饮食/奶粉,补充BH4、L-多巴、5-羟色氨、卡比多巴
酪氨酸血症	276700	延胡索酰乙酰乙酸酶	低苯丙氨酸、酪氨酸饮食。补充1,3-环己二酮
高氨血症Ⅰ型	311250	氨甲酰磷酯合成酶	饮食治疗,补充精氨酸,瓜氨酸,苯甲酸钠
枫糖尿症	248600	支链α酮酸脱氢酶	限制亮氨酸/异亮氨酸/缬氨酸的饮食,限制总蛋白摄入量,补充维生素B_1
同型半胱氨酸尿症	236200	胱硫醚合成酶(最常见的类型)	限制甲硫氨酸的摄入,补充胱氨酸及甜菜碱,补充维生素B_6,B_{12}及叶酸
肝豆状核变性	277900	铜转运ATP酶2	低铜饮食,减少肠道铜吸收,青霉胺治疗,促进排铜
多种羧化酶缺陷病	253260	生物胞素酶(Biotinidase)	补充生物素
糖原累积症Ⅱ型	232300	α-1,4-葡糖苷酶	Myozyme的酶替代治疗
黏多糖病ⅠH型	252800	α-艾杜糖醛酸酶	Aldurazyme的酶替代治疗,骨髓移植,脐血干细胞移植
黏多糖病ⅠS型	607016	α-艾杜糖醛酸酶	Aldurazyme的酶替代治疗,骨髓移植,脐血干细胞移植
Gaucher病	230800	β葡萄糖苷酶	Cerezyme的酶替代治疗,骨髓移植
Fabry病	301500	α-半乳糖苷酶A	Fabrazyme的酶替代治疗
甲基丙二酸尿症(cblA型)	251100	甲基丙二酸单酰辅酶A变位酶等	限制蛋白质的摄入,给予大剂量维生素B_{12}
原发性肉碱缺乏症	212140	涉及肉碱代谢的酶	补充左旋肉碱

目前按照2007年版的国际疾病分类法(ICD-10)、根据疾病的症状及发生机制来进行临床分类,将较重要的罕见遗传病分为:遗传性先天性代谢缺陷(属ICD-10-E类)、神经系统发育及功能异常(属ICD-10-G类)、先天性畸形和染色体异常(属ICD-10-Q类)。这里主要介绍我国已开展的由先天性代谢缺陷引起的罕见遗传病的治疗。

(蒋玮莹)

第十一章　多基因遗传病

许多常见病或多发畸形的发病率为0.1%~1%，并有家族聚集现象，但系谱分析又不符合一般的常染色体显性、隐性或性连锁遗传方式，即同胞中的患病率远低于1/2或1/4，大约只有1%~10%。同时，发病还受到环境因素的重要影响。这些有一定遗传基础的复杂疾病，称为多基因遗传病（polygenic disease），又称复杂疾病（complex disorder）。常见且重要的多基因遗传病包括精神分裂症、躁狂抑郁症、糖尿病、高血压和癌症等。

多基因遗传病是一类发病率较高、病情复杂的疾病。无论是病因及致病机制的研究，还是疾病再发风险的评估，既要考虑遗传（多基因）的因素，也要考虑环境因素。多基因疾病不遵循单基因病孟德尔遗传的一般规律，难以用一般的家系遗传连锁分析取得突破，需要在人群和遗传标记的选择、模式动物的建立、数学模型的建立、统计方法的改进等方面进行艰苦的努力。总体来看，目前对多基因遗传病的分子医学研究进展不大。

Complex Genetic Disorders

Hypertension, cancer, manic-depressive psychosis, and schizophrenia are common complex genetic disorders. The genetic components of all these have been difficult to identify. Most are heterogeneous, and a large part of their analysis will involve dissecting the heterogeneity, finding genes responsible for different genetic forms, and establishing risk factors, separate from the genetic background, that increase the probability that the disease will develop in an individual patient. Although in principle the methods of genetic linkage analysis can be applied to multifactorial or polygenic traits, in practice this will be quite difficult.

第一节　精神分裂症

精神分裂症（schizophrenia，SZ）（OMIM：181500）是一组较为常见的病因不明的精神障碍性疾病。其终生发生率为1%左右，社会负担居各类疾病的前列。城乡之间发病率有差异，城市居民发病率（7.11%）明显高于农村（4.26%）。经济收入高低不同有差异，收入水平低的发生率（10.16%）高于经济收入水平的居民（4.75%）。女性发生率高于男性（比例为1.6∶1）。

一、精神分裂症的临床特征

精神分裂症的临床表现比较复杂。多起病于青壮年，具有特征性的思维、情绪和行为互不协调、联想散漫、情感淡漠、言行怪异、脱离现实等多方面的障碍。一般无意识及智力障碍，病程多迁延。精神分裂症的症状，可因疾病的类型、发病阶段有很大不同。在急性阶段，以幻觉和妄想等症状为主；在慢性阶段，则以思维贫乏、情感淡漠、意志缺乏和孤僻内向等为主。

（一）联想障碍

联想过程缺乏连贯性和逻辑性是精神分裂症的特征性症状。表现为言谈或书写文章时出现词不达意，言语支离破碎，思维松弛或思维活跃但不规律。

笔记

（二）情感淡漠、情感不协调

患者病情较轻时，仅表现对周围的任何人欠关心和体贴。当病情重时，则表现为反应迟钝，对生活和学习兴趣减小。随着病情的继续发展，情感日益淡漠，甚至对失去亲人极大悲哀的事，也表现冷淡。最后丧失对周围环境的情感联系。但在情感淡漠时，患者会出现情感倒错。如可因琐事而勃然暴怒，有时或笑谈自己不幸的遭遇。

（三）意志活动减退或缺乏

患者活动减少，缺乏主动性，行为变得孤僻、被动、退缩等意志减退症状。如无故旷课或旷工、不注意清洁卫生（长期不洗澡、不理发等）、终日无所事事。有时会出现意向倒错，如吃一些不能吃的东西（如肥皂、污水等），或自伤身体某些部位等。

（四）幻觉、妄想和紧张症症候群

患者的幻觉和妄想内容较荒谬和脱离现实。如幻听一些使患者不愉快的内容，有命令性幻听、评论性幻听或思维鸣响。有时沉醉在幻听中而自语、自笑，有时出现幻味、幻触和幻嗅，甚至出现人格解体的幻觉（如脑袋离体、自我分成 2 个或 3 个等）。妄想也见于其他精神疾病，不是精神分裂症的特征性症状。

（五）缺乏自知力

绝大多数患者并不认为自己病态是由于自身患病所致，而坚持认为是由于某些人恶意加害自己。患者不承认自己有病，也不愿接受治疗。以上均为精神分裂症自知力受损害所致。

本病尚无检验辅助诊断方法，仅凭临床症状诊断，故可能出现漏诊或误诊。因此，定位和克隆精神分裂症的易感基因，将有助于探讨其分子病因，为临床基因诊断、分子制药和基因治疗奠定基础。

二、精神分裂症发生的遗传因素

大量的家系研究、双生子及寄养子研究显示，遗传因素在精神分裂症的发病过程中起着非常重要的作用，且有遗传异质性的特点。SZ 遗传方式不固定，显性、隐性及多基因遗传方式均有报道，但大多认为 SZ 是一组多基因遗传病，其遗传率约为 70%~85%。但有一定的环境因素诱导，如妊娠期间病毒感染、出生时并发窒息以及社会环境等。随着人类基因组计划的完成及人类疾病组计划的进展，现已利用某些遗传标记定位和克隆了许多与神经 - 精神 - 生理活动有关的基因，推动了人类在分子水平上对精神分裂症病因学的探索。

从 20 世纪 60 年代开始，已报道的精神分裂症患者染色体异常类型包括：①脆性染色体畸变，发现的脆性位点有 8q24 和 19p13；②相互易位：t(1；7)(p22；q22) 和 t(2；18)(p11.2；p11.2) 等；③部分三体：异常片段在 5q11-q13、5p14.1 以及 8 号三体；④倒位异常：9p11-q13、4p15.2-q21；⑤缺失异常：22q11.1、5q21-q23.1；⑥非整倍体等。上述染色体畸变只出现在个别精神分裂症患者中，因而并非是本病的特异性变异。

近年来，应用连锁分析、GWAS 和 WES 等技术，已发现除了多巴胺、5- 羟色胺系统和调节谷氨酸能神经系统的基因外，众多基因或位点可能是精神分裂症的易感基因或候选区域。

（一）*DRD* 基因

多巴胺是一种非常重要的神经递质，对调节人体的精神 - 神经活动具有重要作用。多巴胺过量一直被为认是导致精神分裂症的主要原因，故多巴胺受体基因亦被认为是精神分裂症的重要候选基因。鉴于临床上的许多精神分裂症的治疗药物均为多巴胺 D_2 受体（dopamine D_2 receptor，DRD_2）的阻断剂，DRD_2 受体基因也因此成为精神分裂症易感基因的候选对象。① DRD_2 基因位于 11q22.1-22.3，大多数资料显示 DRD_2 与精神分裂症的易感性无关，但日本患者的 DRD_2 基因第 141 位 C 碱基缺失频率显著降低，而英国白人患者的第 141 位 C 缺失显著升高。② DRD_3 基因位于 3q13.31，主要在端脑、伏隔核、Callegia 岛以及其他边缘系统（如嗅体、海马和乳头体）有

笔记

特异表达，与思维、情感等功能有关。研究表明 DRD_3 第 1 外显子的第 9 个密码子存在由 Ser/Gly 替代形成的 BalⅡ限制性片段多态性与精神分裂症的发生存在相关。因此，DRD_3 基因为精神分裂症重要的候选基因。③ DRD_4 基因位于 11p15.5，与 DRD_2 和 DRD_3 都有明显的同源性，DRD_4 第 521 位 C→T 多态性以及第 3 外显子 48bp 重要片段的多态性显示与精神分裂症的微弱关联。④迄今为止，尚无证据证明 DRD_1 和 DRD_5 两个基因与精神分裂症相关。

（二）*5-HTR2A* 基因

神经递质中的另一种重要成分是 5- 羟色胺，通过受体介导来调节人的神经活动。在人体中，5- 羟色胺受体（5-hydroxytryptamine receptor，5-HTR）为多种类型蛋白质组成一个蛋白家族。其中 *5-HTR2A* 基因定位于 13q14.2，其基因产物是由 471 个氨基酸组成的 G 蛋白偶联受体，特异地分布于带状核、嗅结体、新皮质Ⅰ和Ⅴ层、梨状皮质和嗅前体。研究发现，*5-HTR2A* 第 102 位 T→C 的限制性片段长度多态性位点与精神分裂症的发生存在相关，是理想的遗传标记。目前临床上使用的一些抗精神分裂症新药，均是特异性地作用于 5-HTR2A 而产生药效的，故 *5-HTR2A* 基因可能与精神分裂症的病理变化有关。

（三）*HLA* 基因

位于 6p21.3 的 *HLA*（人类白细胞抗原）基因是人类基因组中多态性最丰富的基因群，直接决定免疫排斥反应。某些精神分裂症亚型患者存在自身免疫现象，从而推测 HLA 可能参与精神分裂症的发病过程。大量研究证明，$HLA\text{-}A_1$、$\text{-}A_2$、$\text{-}A_9$、$\text{-}B_5$、$\text{-}CW_4$、$\text{-}DR_8$ 等与精神分裂症呈正相关，$HLA\text{-}DR_4$、$\text{-}DQB_1$ 与精神分裂症呈负相关。

（四）$KCNN_3$ 基因

人脑和小鼠脑中存在编码一种较小的钙激活钾离子通道蛋白的 cDNA 家族，分别为 $KCNN_1$、$KCNN_2$ 和 $KCNN_3$。人 $KCNN_3$ 基因（1q21.3）编码 731 个氨基酸长度的多肽链，在基因内靠近 5′ 端的区域含有两个 CAG 三核苷酸重复序列，第 2 个 CAG 重复序列的多态性最常见。研究发现，精神分裂症患者中较长 CAG 重复等位片段的频率显著高于正常人，$KCNN_3$ 基因较长的 CAG 重复片段与精神分裂症之间可能存在中等强度的相关。

除上述 4 类基因外，截至 2012 年 6 月 8 日的 OMIM 数据，被怀疑的精神分裂症易感基因（候选区）还包括：*MTHFR*（1p36.22）、*RGS4*（1q22）、*CHI3L1*（1q32.1）、*DISC1*（1q42.2）、*DISC2*（1q42.2）、*ERBB4*（2q33）、*SYN2*（3p25.2）、*PMX2B*（4p13）、*CLINT1/EPNR*（5q33.3）、*DTNBP1*（6p22.3）、*NOTCH4*（6p21.32）、*TRAR4*（6q23.2）、*NRG1*（8p12）、*GRIN1*（9q34.3）、*BDNF*（11p14.1）、*GPR48*（11p14.1）、*DAO*（12q24.11）、*NOS1*（12q24）、*DAOA/G72*（13q33.2）、*HTR2A*（13q14.2）、*AKT1*（14q32.23）、*CHRNA7*（15q13.3）、*SLC6A4*（17q11.2）、*GNAL*（18p11.21）、*C3*（19p13.3）、*APOE*（19q13.32）、*COMT*（22q11.21）、*ZDHHC8*（22q11.21）、*PRODH*（22q11.21）、*RTN4R*（22q11.21）、*APOL2*（22q12.3）、*APOL4*（22q12.3）以及 CAG/CTG 三核苷酸重复序列。

另外，一些已经证实或确认的 SZ 亚型的基因座还有：SCZD1（5q23-q35）、SCZD3（6p23）、SCZD5（6q13-q26）、SCZD6（8p21）、SCZD7（13q32）、SCZD8（18p）、SCZD10（15q15）、SCZD11（10q22.3）以及 SCZD12（1p36.2）等。

22q11 and Schizophrenia

Region 22q11 is an example of a susceptibility region for schizophrenia. Not only is this region the area of a frequent microdeletion (Section 21.1), but it also contains the gene for catechol-O-methyltransferase (COMT), which has an important function in the catabolism of dopamine. In patients with microdeletion 22q11, the incidence of

笔记

psychiatric disorders(e.g., schizophrenia, bipolar disorder, and anxiety disorder)is clearly elevated. Whether schizophrenia is associated with the loss of a COMT copy remains unknown. Another gene in the same region is PRODH, which codes for proline dehydrogenase. This enzyme is responsible for providing glutamate in the presynaptic neuron and therefore for the synthesis of the ligands of N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptors.

第二节 糖 尿 病

糖尿病（diabetes mellitus，DM）的患病人数正随着生活水平提高、人口老化、生活方式改变以及诊断技术的进步而迅速增加。欧美人群 DM 患病率为 2%~3%，中国人糖尿病发病率达 6.7%（2011），已超过世界平均水平的 6.4%。在发达国家，DM 是继心血管疾病和肿瘤之后的第三大非传染性疾病，为世界第 5 位死亡主因，成为严重威胁人类健康的全球性公共卫生难题。

一、糖尿病的临床特征

DM 的临床表现为以慢性血糖升高为特征的碳水化合物、蛋白质、脂肪代谢紊乱的综合征，慢性高血糖导致各种脏器尤其是眼、肾、神经及心血管的长期损害、功能不全和衰竭。DM 包括多种亚型。

1 型 DM（OMIM：222100）旧称“胰岛素依赖性糖尿病”，属于自身免疫性疾病。患者由于胰岛 β 细胞膜上 HLA-Ⅱ类基因异常表达，使得 β 细胞成为抗原递呈细胞，在环境因素（病毒感染等）作用下，免疫反应被激活，产生自身抗体，导致胰岛细胞炎症，演变而成为 DM。

2 型 DM（OMIM：125853）旧称“非胰岛素依赖性糖尿病”，发病多为自主神经类型，表现为副交感神经张力增加，交感神经张力减弱导致低血糖倾向及多吃、肥胖。2 型 DM 患者随年龄增长，出现胰岛 β 细胞数目减少，胰岛素分泌缺陷或终末器官对胰岛素产生抗性，导致糖尿病。老化过程中胰岛素原合成减少 16%~39%（表 11-1）。2 型 DM 的发病率占 DM 的 90%~95%。

表 11-1 1 型 DM 和 2 型 DM 的主要特征

特征	1 型 DM	2 型 DM
发病年龄	通常小于 40 岁	通常大于 40 岁
胰岛素分泌	无	部分有
胰岛素抵抗	无	有
自身免疫	有	无
肥胖	不常见	常见
同卵双生一致性	0.35~0.50	0.90
同胞再发风险	1%~6%	15%~40%

二、糖尿病发生的遗传因素

DM 是一组与环境和遗传有关的复杂的代谢紊乱性疾病，95% 以上的 DM 呈多基因遗传，环境因素对发病的影响很大，但却出现很强的遗传异质性。在临床上，1 型 DM 和 2 型 DM 是完全不同的疾病，其病因、病程和遗传学有很大差异。

笔记

(一) 1 型 DM

1 型 DM 的遗传因素尚不清楚。流行病学调查显示，1 型 DM 的发病率具有种族或民族和地区的差异，北欧与北美 1 型 DM 的发病率为 8/10 万 ~36/10 万，而在我国、日本和韩国等亚洲国家则较为少见。这种差异可解释为不同遗传因素与环境因素相互作用的结果。在同卵双生中，1 型 DM 的发病一致率为 30%~50%，提示本病为多基因遗传病。

考虑到 1 型 DM 的自身免疫起因，最初的遗传学研究主要集中于 1 型 DM 与 HLA 基因的关联分析。多年来的研究资料显示，*HLA* 是 1 型 DM 最重要的易感基因，可解释 40%~50% 的 1 型 DM 的遗传易感性，并且主要为 HLA-D 区的 *HLA-DQ*、*-DR* 基因。DQA_1**0301*、DQB_1**0302*、DQB_1**0301* 与 1 型 DM 有关联，DQα 链 52 位为非精氨酸、DQβ 链 57 位为非天冬氨酸时显示对 1 型 DM 有强烈易感性。DR_3 和 DR_4 也与 1 型 DM 关联。*HLA* 的易感性作用并非由单个基因所决定，而是多个 HLA 单基因组合成的单体型所产生的综合效应。1 型 DM 可能的 HLA 易感单体型为：*HLA-DQA1*0301-DQB1*0302*、*HLA-DQA1*0501-DQB1*0201*，具有 *HLA-DRB1*03-DQB1*0201* 与 *HLA-DRB1*04-DQB1*0302* 基因型的高加索儿童易感 1 型 DM。可能的保护单体型为：MICA5.1 等位基因结合 *HLA-DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201* 和 / 或 *HLA-DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302*。

采用全基因组扫描研究，截至 2012 年 6 月 8 日的 OMIM 数据，已将 20 多个 1 型 DM 的易感(候选)基因定位到相应染色体上(表 11-2)。怀疑的 1 型 DM 易感基因位点区域还包括 1p13.2 和 Xp11.23-q13.3 等。非 HLA 基因方面，研究较多的有 *CTLA4* 和 *INS*-VNTR 基因，可能与 1 型 DM 连锁的标志位点还有 *GCCK3*、*AGT*、*DXS1068* 基因等。

表 11-2　全基因组扫描揭示的 1 型 DM 的候选基因

基因座 /OMIM	染色体定位区域	被选作的遗传标记	最高 Lod 值	相对风险	易感性(%)
$IDDM_1$/222100	6p21.3	*HLA-DQB*	7.3	3.1	42
$IDDM_2$/176730、147510	11p15.5	INS-VNTR	2.1	1.3	10
$IDDM_3$/600318	15q26	D15S107	?	?	?
$IDDM_4$/600319	11q13	*FGF3*	3.4	1.3	?
$IDDM_5$/608829	6q25.1	SUMO4/ESR	2.0	?	?
$IDDM_6$/601941	18q21	D18S41	—	—	—
$IDDM_7$/600321	2q31	D2S152	—	—	—
$IDDM_8$/600883	6q25-q27	D6S446	—	—	—
$IDDM_{10}$/147730	10p15.1	*IL2RA*	—	—	—
$IDDM_{11}$/601208	14q24.3-q31	D14S67	—	—	—
$IDDM_{12}$/123890	2q33.2	*CTLA4*	—	—	—
$IDDM_{13}$/601318	2q34	D2S301	—	—	—
$IDDM_{15}$/601666	6q21	未定	—	—	—
$IDDM_{17}$/603266	10q25	D10S554	—	—	—
$IDDM_{18}$/605598	5q31.1-q33.1	未定	—	—	—
$IDDM_{19}$/610155	2q24.3	未定	—	—	—
$IDDM_{20}$/142410	12q24.31	*HNF1A*	—	—	—
$IDDM_{21}$/612521	6q25	未定	—	—	—
$IDDM_{22}$/601373	3p21.31	*CCR5*	—	—	—
$IDDM_{23}$/612622	4q27	D4S430	—	—	—
$IDDM_{24}$/613006	10q23.31	未定	—	—	—

笔记

(二) 2型DM

2型DM是糖尿病的最主要类型。与1型DM不同,2型DM多在血糖常规普查中或有轻度高血糖症状如多尿时被发现。同卵双生子2型DM的一致率高达58%~91%,而二卵双生子一致率仅为17%~40%。遗传因素在2型DM的发生中扮演着重要角色。在1型DM中遗传因素的重要性估计为50%,而在2型DM中其重要性则达到90%。绝大多数2型DM的遗传模式不遵循经典遗传规律,属于高度异质性的多基因疾病。2型DM患者双亲、同胞及子女2型糖尿病患病率分别为14.2%、18.6%及3.5%;2型DM患者的同胞及子女发病风险率在80岁时可达38%。

2型DM是一种复杂的代谢性疾病,其发生与发展过程涉及众多的基因、蛋白质和代谢小分子及其相互作用。从简单的、线性的角度来研究糖尿病是不够的。因此,当前对2型DM的研究不仅采用分子细胞遗传学方法,而且还逐渐开始采用基因组学、蛋白质组学和代谢组学等"大科学"方法。2型DM的发生与发展机制的研究应该是基础研究与临床研究的结合。目前,国内外已花费了大量精力,研究过近250多种候选基因,截至2012年6月8日的OMIM数据,怀疑的2型DM易感基因位点区域包括:2q31.3、2q36.3、3p25.2、3q27.2、4p16.1、5q34-q35.2、6p22.3、6p21.31、6q23.2、7p13、7q32.1、8q24.11、10q25.2-q25.3、11p15.1、11p15.1、11p11.2、11q14.3、12q24.31、13q12.2、13q34、15q21.3、17p13.1、17q12、17q25.3、19p13.2、19q13.2、20q12-q13.1、20q13.12以及20q13.13等,主要包括4大类:①胰岛素分泌及其相关基因:*KCNJ11*(11p15.1)、*ABCC8*(11p15.1)、*INS*(11p15.5)、*INSR*(19p13.2)、*IRS1*(2q36.3)和*IRS2*(13q34);②葡萄糖代谢及其相关基因:*GCK*(7p13)、*SLC30A8*(8q24.11)、*SLC2A4*(17p13.1)等;③脂肪代谢及其相关基因:*PPARG*(3p25.2)和*LIPC*(15q21.3)等;④其他与2型DM相关的基因:*HNF4A*(20q13.12)、*GCGR*(17q25.3)、*IGF2BP2*(3q27.2)、*CDKAL1*(6p22.3)、*TCF7L2*(10q25.2-q25.3)、*SLC30A8*(8q24.11)、*PPARG*(3p25.2)、*GPD2*(2q24.1)、*NEUROD1*(2q31.3)、*WFS*(4p16.1)、NIDDM4(5q34-q35.2)、*HMGA1*(6p21.31)、*ENPP1*(6q23.2)、*PAX4*(7q32.1)、*MAPK8IP1*(11p11.2)、*UCP3*(11q13.4)、*MTNR1B*(11q14.3)、*HNF1A*(12q24.31)、*IPF1*(13q12.2)、*HNF1B*(17q12)、*RETN*(19p13.2)、*AKT2*(19q13.2)、NIDDM3(20q12-q13.1)、*PTPN1*(20q13.13)等。

Diabetes Mellitus

Type 1(insulin-dependent)and type 2(non-insulin-dependent)diabetes both cluster in families, with stronger familial clustering observed for type 2 diabetes. Type 1 has an earlier average age of onset, is HLA-associated, and is an autoimmune disease. Type 2 is not an autoimmune disorder and is more likely to be seen in obese persons. Several genes have been identified that increase susceptibility to type 1 or type 2 diabetes. Most cases of autosomal dominant MODY are caused by mutations in any of six specific genes (*GCK*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *PDX1* and *NEUROD1*).

第三节 原发性高血压

高血压(hypertension)是一类以动脉压升高为主要特征,可并发心、脑、肾和视网膜等靶器官损伤及代谢改变的临床综合征。高血压可分为原发性高血压(essential hypertension, EH)(OMIM: 145500)和继发性高血压,90%~95%的患者为原发性高血压。

笔记

一、原发性高血压的临床特征

原发性高血压的不同类型和病情发展的不同阶段，可有轻重不一、错综复杂的各种临床表现。患病早期的临床症状往往不很明显，在体检时才被发现高血压。临床上常见的症状有头痛、头晕、头胀、耳鸣、眼花、健忘、失眠、乏力和心悸等一系列神经功能失调的表现。症状的轻重和血压的高低不成比例。晚期累及脑、心和肾等器官后，可出现头痛，暂时性失语，肢体运动不便，以至呕吐、偏瘫、昏迷和大小便失禁等脑组织损害表现。血压长期升高致左心室出现代偿性肥厚和扩大，出现气促，以至急性肺水肿等；以及多尿、夜尿、蛋白尿和水肿，甚至尿毒症等肾功能不全表现。眼底早期可见眼底视网膜细小动脉痉挛或轻中度硬化，到晚期可见有出血及渗出物和视神经乳头水肿。

二、原发性高血压发生的遗传因素

原发性高血压是多基因、多因素引起的具有很强遗传异质性的疾病。遗传因素在 EH 发病中起重要作用，个体间血压水平的变异 30%~70% 归因于遗传因素。EH 发病具有明显家族聚集性，而不同种族或民族群体间 EH 患病率差异很大。据报道，EH 某些生化特征的遗传率为 65%~80%。高血压的遗传研究可以分为两部分，一是单基因遗传性高血压；二是涉及原发性高血压的相关基因研究。以前者少见，后者多见。

采用基因组扫描研究候选基因等策略对家系或同胞对进行研究，已筛选出 150 多个基因编码的蛋白质，通过肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统、G 蛋白信号转导系统、去甲肾上腺、离子通道和免疫 - 炎症系统，分别可从血压生理、生化、代谢等途径参与血压调节机制，为目前被广泛研究的 EH 的候选基因，这些基因几乎分布在所有染色体的不同区域。截至 2012 年 6 月 15 日 OMIM 的数据，已定位的 EH 候选基因（位点）包括：*ECE1*（1p36.12）、*RGS5*（1q23.3）、*ATP1B1*（1q24.2）、*SELE*（1q24.2）、*AGT*（1q42.2）、HYT3（2p25-p24）、*AGTR1*（3q24）、*ADD1*（4p16.3）、HYT6（5p13-q12）、*CYP3A5*（7q22.1）、*NOS3*（7q36.1）、*GNB3*（12p13.31）、HYT4（12p12.2-p12.1）、HYT2（15q）、HYT1（17q）、*NOS2A*（17q11.2）、*PNMT*（17q12）、HYT5（20q11-q13）和 *PTGIS*（20q13.13）等。

EH 常涉及多个基因突变，每种基因变异部位几乎遍布各个内含子、外显子和调控序列。以下为一些主要的 EH 候选基因。①肾素 - 血管紧张素系统的基因：*AGT*、*AGTR1*、*REN*（1q32）、*ACE*（17q23）和 *AGTR2*（Xq23）等。②水盐代谢基因：*ADD1*、*GNB3*、*SCNN1B*（16p12.2）、*SLC9A3*（5p15.33）、*HSD11B2*（16q22）、*NPPA*（1p36）、*NPR1*（1q21-q22）和 *NPRC*（2q24-qter）等。③儿茶酚胺 - 肾上腺素能系统的基因：*PNMT*、*ADRB2*（5q32）、*ADRB3*（8p12-p11.2）、*DBH*（9q34）和 *TH*（11p15.5）等。④影响糖、脂蛋白代谢的基因：*LPL*（8p22）、*APOB*（2p24.1）和 *INSR*（19p31.2）等。⑤调节血管功能的基因：*NOS2A*、*NOS3* 和 *KLK1*（19q13.33）等。⑥其他高血压相关基因：*EDN1*（6p24.1）、*GSTM3*（1p13.3）、*PTPN1*（20q13-q13.2）、*GCCR*（5q31.3）、*LEPR*（1p31）、*CALCA*（11p15.2-p15.1）、*CALCB*（11p15.2-p15.1）和线粒体 $tRNA^{Ile}$4263A-G 点突变等。

第四节　哮　　喘

支气管哮喘（bronchial asthma）或哮喘是一种以气道炎症、气道高反应性和可逆性气道阻塞为三大特征的肺脏病。哮喘常呈慢性状态，病因复杂，对机体的影响很大程度上取决于对本病的控制，即通过消除诱发因素和有效使用药物治疗达到控制本病的目的。哮喘的发病率和死亡率在许多国家呈不断上升的趋势，提示环境因素在本病的发生中可能发挥更重要的作用。全球患病率约为 1%~4%。以儿童多见，男性发病率略多于女性，农村多于城市，有季节和时间性发病特点，如冬季或夜间常发作。

笔记

一、哮喘的临床特征

哮喘是以过敏原或非过敏原因素引起的支气管反应性增高的疾病，通过神经体液导致气道可逆性的痉挛、狭窄。临床上表现为发作时带有哮鸣音的呼气性呼吸困难，可持续数分钟至数小时，可自行或治疗后缓解，严重时持续数日或数周，反复发作；长期反复发作哮喘将并发慢性支气管炎或肺气肿。

哮喘大致分为外源性和内源性两类，但又可根据病因、产生机制和防治不同，分为吸入型（外源性）、感染型（内源性）、运动型、药物型和混合型，以前两型多见。外源性哮喘常于幼年发病，具有明显的过敏原多态反应史。内源性哮喘常于成年发病，支气管迷走神经反应性增高，倾向于常年发作，且较为严重。外源性和内源性哮喘在发病过程中可互相影响而混合存在。

各型哮喘共同的支气管病理改变主要为支气管平滑肌痉挛、黏膜水肿及炎细胞浸润，管壁腺体过度分泌入管腔形成黏液栓，从而引起支气管阻塞。目前对其发生机制尚不清楚。一般认为外源性哮喘的产生与免疫反应异常有关，而内源性哮喘多为自主神经功能紊乱所致。

二、哮喘发生的遗传因素

哮喘的遗传学证据主要来自两点：一是哮喘的发生具有家族聚集性特点，即阳性哮喘家族史是本病发生的一个高危因素；二是同卵双生的发病一致率高于二卵双生。哮喘的发生、发展由宿主遗传易感性和环境暴露相互作用所决定。全基因组扫描、候选基因技术和连锁分析等诸多研究表明，多个染色体区与哮喘相关，主要集中于17q21.1-q21.2、13q14.1、11q12.3-q13.1、10q11.2、6p21.2-p12、6p21.3、6p21.3、5q32-q34、5q31.1-q33.1、5q31-q34、5q31、4q13-q21 和 2q22 等区域，主要涉及与哮喘气道炎症相关的基因、与哮喘 T 细胞分化有关的基因和与哮喘气道重塑有关的基因等 3 类基因。

对哮喘的研究表明，过敏性哮喘与特应性体质有密切关系。特应性体质者的 IgE 高亲和力受体基因（$Fc\varepsilon R_I$-*B*）经与遗传标志 D11S917 连锁分析，定位于 11q13；对一过敏性哮喘的大家系用遗传标志 D11S533 作连锁分析，Lods > 1，其易感主基因可能定位于 11q13-q13.4。位于 14q11.12 的 T 细胞受体 λ 链基因（*TCQ2*）区中有调节 IgE 反应的基因，也可能与哮喘有关；另外，气道高反应性是哮喘的一个标志，并是较强的危险因素。β_2- 肾上腺素受体 *ADRB2* 基因第 16 位和 27 位核苷酸发生突变，与哮喘的一些临床特征有关，包括气道高反应性。表 11-3 所列是目前研究怀疑的一些哮喘候选基因。

表 11-3　某些疑似的哮喘候选基因

候选基因 /OMIM	染色体定位区域	所研究的种族或民族、地区哮喘患者
KCNS3（电压门控延迟整流钾通道亚家族 S 成员 3）/603888	2p24	533 个中国安徽省安庆市家系、228 例患者、444 例对照
HNMT（组氨酸 -N- 甲基转移酶）/605238	2q22.1	美国、日本、德国儿童、印度患者
MUC7（唾液黏蛋白 7）/158375	4q13.3	北欧患者
IL13（白介素 -13）/147683	5q31.1	荷兰、英国、日本患者
IL12B（白介素 -12B）/161561	5q33.3	美国患者
SCGB3A2（分泌珠蛋白家族 3A 成员 2）/606531	5q32	日本患者
ADRB2（B_2- 肾上腺素受体）/109690	5q32	美国患者
HLA-G（人类白细胞抗原 -G）/142871	6p22.1	美国、荷兰患者
PLA2G7（磷脂酶 A2 第 7 组）/601690	6p12.3	德国、英国患者
TNF（肿瘤坏死因子）/191160	6p21.33	美国、日本、韩国患者

笔记

续表

候选基因 /OMIM	染色体定位区域	所研究的种族或民族、地区哮喘患者
CCL24（趋化因子 CC 基序配体 24）/602495	7q11.23	韩国患者
UGB/SCCB1A1（子宫珠蛋白）/192020	11q12.3	澳大利亚患者
HLA-DRB1/142857	6p21.32	英国患者
STAT6（信号转导及转录活化蛋白 6）/601512	12q13.3	德国、美国、加拿大患者
PHF11（PHD 指蛋白 11）/607796	13q14.2	英国患者
IL4R（白介素 -4 受体）/147781	16p12.1	荷兰患者
ADAM33（解联蛋白与金属蛋白酶结构域 33）/607114	20p13	美国患者

截至 2012 年 6 月 14 日的 OMIM 数据，哮喘易感基因还包括 *PLA2G7*（6p12.3）、*ALOX5*（10q11.21）、*CCL11*（17q12）、*CHI3L1*（1q32.1）、*NPSR1*（7p14.3）、*IRAK3*（12q14.3）、*PTGDR*（14q22.1）、*PTGER2*（14q22）、*TBX21*（17q21.32）和 *ADRB2*（5q32-q34）等。

Genetic Predisposition to Asthma

Data from a significant number of studies indicate familial aggregation of asthma. A method frequently used to establish the existence of familial aggregation of a trait is to calculate the recurrence risk to relatives of type R(λ). Using data from Sibbald et al.(1980)resulted in a λ of 3.3 for asthma. Familial aggregation, however, could result from genetic factors or a shared environment. Estimates of the heritability of asthma in several twin studies conducted around the world have ranged from 36% to 79%, with the highest values coming from studies that had a more comprehensive phenotypic assessment of asthma.

（杨保胜）

第十二章　线粒体疾病

线粒体病(mitochondrial disorder)是以线粒体功能异常为主要病因的一大类疾病。除线粒体基因组缺陷直接导致的疾病外，编码线粒体蛋白的核 DNA 突变也可引起线粒体病，但这类疾病表现为孟德尔遗传方式。目前发现还有一类线粒体疾病，可能涉及 mtDNA 与 nDNA 的共同改变，认为是基因组间交流的缺陷。通常所指的线粒体疾病为狭义的概念，即线粒体 DNA 突变所致的线粒体功能异常。

第一节　疾病过程中的线粒体变化

线粒体对外界环境因素的变化很敏感，一些环境因素的影响可直接造成线粒体功能的异常。例如，在有害物质渗入(中毒)、病毒入侵(感染)等情况下，线粒体亦可发生肿胀甚至破裂，肿胀后的体积可达正常体积的 3~4 倍。如人体原发性肝癌的细胞癌变过程中，线粒体嵴的数目逐渐下降而最终成为液泡状线粒体；缺血性损伤时的线粒体也会出现结构变异如凝集、肿胀等；坏血病患者的病变组织中有时也可见 2 到 3 个线粒体融合成一个大的线粒体的现象，称为线粒体球；一些细胞病变时，可看到线粒体中累积大量的脂肪或蛋白质，有时可见线粒体基质颗粒大量增加，这些物质的充塞往往影响线粒体功能甚至导致细胞死亡；线粒体在微波照射下会发生亚微结构的变化，从而导致功能上的改变；氰化物、CO 等物质可阻断呼吸链上的电子传递，造成生物氧化中断、细胞死亡；随着年龄的增长，线粒体的氧化磷酸化能力下降等。在这些情况下，线粒体常作为细胞病变或损伤时最敏感的指标之一，成为分子细胞病理学检查的重要依据。

第二节　线粒体疾病的分类

根据不同的角度，线粒体疾病可以有不同的分类。从临床角度，线粒体疾病主要涉及心、脑等组织器官或系统；从病因和病理机制角度，线粒体疾病有生化分类和遗传分类之别。生化分类是根据线粒体所涉及的代谢功能来进行的，常分为以下五种类型：底物转运缺陷、底物利用缺陷、Krebs 循环缺陷、电子传递过程缺陷和氧化磷酸化偶联缺陷(表 12-1)；遗传分类是根据缺陷的遗传原因来进行的，可分为核 DNA(nDNA)缺陷、mtDNA 缺陷以及 nDNA 和 mtDNA 联合缺陷三种类型(表 12-2)。

表 12-1　线粒体疾病的生化分类

1. 底物转运缺陷	4. 电子传导缺陷
肉碱棕榈酰基转移酶(CPT)缺陷	复合体Ⅰ、Ⅴ
肉碱缺陷(肉碱转运体缺陷)	复合体Ⅱ
2. 底物利用缺陷	复合体Ⅲ
丙酮酸脱氢酶复合体(PDHC)缺陷	复合体Ⅳ
β- 氧化缺陷	复合体Ⅰ、Ⅲ和Ⅳ联合缺陷
3. Krebs 循环缺陷	5. 氧化磷酸化偶联缺陷
延胡索酸酶缺陷	Luft 病
乌头酸酶缺陷	复合体Ⅴ缺陷
α- 酮戊二酸脱氢酶缺陷	

表 12-2　线粒体疾病的遗传分类

缺陷位置	遗传方式	遗传病及其特征	生化分析
nDNA 缺陷			
组织特异基因	孟德尔式	组织特异综合征	组织特异单酶病变
非组织特异基因	孟德尔式	多系统疾病	广泛性酶病变
mtDNA 缺陷			
点突变	母系遗传	多系统、杂质	特异单酶病变 广泛性酶病变
缺失	散发	PEO、KSS、Pearson	广泛性酶病变
nDNA 和 mtDNA 联合缺陷			
多发性 mtDNA 缺失	AD/AR	PEO	广泛性酶病变
mtDNA 缺失	AR	肌病、肝病	组织特异多酶病变

注：PEO：进行性眼外肌麻痹；KSS：眼肌病；Pearson：骨髓/胰腺综合征

第三节　mtDNA 突变引起的疾病

线粒体病是一组多系统疾病，因中枢神经系统和骨骼肌对能量的依赖性最强，故临床症状以中枢神经系统和骨骼肌病变为特征，如果病变以中枢神经系统为主，称为线粒体脑病；如果病变以骨骼肌为主，称为线粒体肌病；如果病变同时侵犯中枢神经系统和骨骼肌，则称为线粒体脑肌病。线粒体疾病通常累及多个系统，表现型有高度差异。目前已发现越来越多的疾病与线粒体功能障碍有关，如 2 型糖尿病、肿瘤、帕金森病、心肌病以及衰老等。

mtDNA 与 nDNA 有不同的遗传特性，因而 mtDNA 突变所引起疾病的遗传方式、病因、病程也有其自身特性。由于线粒体基因组和生化的复杂性，使线粒体疾病发病机制非常复杂，表现型很不一致。不同的 mtDNA 突变可导致相同疾病，而同一突变也可引起不同表型，并且通常与突变 mtDNA 的杂质水平和组织分布相关。如 A8344G、T8356C 均可导致肌阵挛性癫痫和粗糙纤维病（MERRF）；又如低比例的 T8993G（ATPase6 基因）点突变导致神经性疾病、共济失调、视网膜色素病变（neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa, NARP），比例 >90% 时导致 Leigh 病；高比例的 A3243G 突变造成线粒体脑肌病合并乳酸血症及卒中样发作（MELAS），低比例时可导致母系遗传的糖尿病和耳聋。

线粒体基因碱基置换突变的描述方式叙述了线粒体 DNA 突变基因的名称、疾病名称、突变位点和置换后的碱基。如 *MTND4**LHON11778A，MT 表示线粒体基因，ND4 表示编码 DN4 的基因发生突变，LHON 为导致的疾病名称，11778 表示突变位点，A 表示原有的碱基（G）被 A 置换。

一、Leber 视神经萎缩

Leber 视神经萎缩（Leber hereditary optic neuropathy, LHON）（OMIM：535000）于 1871 年由德国眼科医生 Leber 首次报道，主要症状为视神经退行性变。患者多于 18~20 岁发病，男性较多见，体细胞中突变 mtDNA 超过 96% 时发病，少于 80% 时男性患者症状不明显。临床表现为双侧视神经严重萎缩引起的急性或亚急性双侧中心视力丧失，可伴有神经、心血管、骨骼肌等系统异常，如头痛、癫痫及心律失常等。

诱发 LHON 的 mtDNA 突变均为点突变。1988 年，著名学者 Wallace 等发现 LHON 患者 OXPHOS 复合物Ⅰ（NADH 脱氢酶）的 ND4 亚单位基因第 11 778 位点的碱基由 G 置换为 A（MTND4*LHON11778A），使 ND4 的第 340 位上 1 个高度保守的精氨酸被组氨酸取代，ND4 的空间构型改变，NADH 脱氢酶活性降低和线粒体产能效率下降，视神经细胞提供的能量不能长

笔记

期维持视神经的完整结构，导致神经细胞退行性变、死亡。近年来，已相继报道更多的 mtDNA 点突变与 LHON 相关，均可引起基因产物的氨基酸替换，其中除 MTND4*LHON11778A 外，MTND6*LHON14459A、MTND1*LHON3460A、MTND6*LHON14484C、15257A 等 4 个位点对 LHON 也有重要作用。这 5 个位点的突变虽然均导致 LHON，但临床严重程度有较大差异，以 MTND6*LHON14459A 引起的症状最为严重，MTND6*LHON 14484C 引起的症状较轻。

LHON 家系中 mtDNA 可有多个点突变，并且可观察到 2 个以上突变的协同致病作用，遗传学研究表明，LHON 患者 mtDNA 的多发突变之间存在某种联系，这些突变可分原发性突变和继发性突变，mtDNA 某一“原发”突变或 nDNA 遗传缺陷可导致“继发”突变。单一的原发性突变即可引起 LHON（称原发性 LHON），临床严重程度随突变位点不同而异；继发性突变往往以某型突变为主，伴发其他类型突变（二次突变或 nDNA 突变），才能引起 LHON（继发性 LHON）。

利用 LHON 患者的特异性 mtDNA 突变，可选择不同的方法进行基因诊断。例如，MTND4*LHON11778A 是 LHON 患者最常见的突变类型，可导致原有的限制性内切酶 SfaN Ⅰ的切点消失，正常人 mtDNA 经 SfaN Ⅰ酶切后产生 915bp、679bp 两个片段，而 LHON 患者 mtDNA 经酶切后只产生 1590bp 片段。

二、肌阵挛性癫痫和粗糙纤维病

肌阵挛性癫痫和粗糙纤维病（myoclonic epilepsy and ragged red fibers，MERRF）（OMIM：545000）的发病年龄通常为 10~20 岁，主要临床表现为阵发性癫痫，伴有进行性神经系统障碍（智力减退、共济失调、意向性震颤），患者肌纤维紊乱、粗糙，线粒体形态异常并在骨骼肌细胞中积累，用 Gomori Trichrome 染色显示为红色，称破碎红纤维。

多种 mtDNA 基因突变可导致 MERRF，最常见的突变型是 mtDNA 编码 $tRNA^{Lys}$ 的基因第 8344 位点 A→G（*MTTK**MERRF8344G），该突变破坏了 $tRNA^{Lys}$ 中与核糖体连接的 TΨC 环，导致呼吸链中酶复合体的缺陷，尤其是 OXPHOS 复合体Ⅰ和复合体Ⅳ的合成，造成 OXPHOS 功能下降，导致患者多系统病变。

三、线粒体脑肌病合并乳酸血症及卒中样发作

线粒体脑肌病合并乳酸血症及卒中样发作（mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis，and stroke-like episodes，MELAS）（OMIM：540000）的发病年龄通常为 5~15 岁，主要临床表现为阵发性头痛和呕吐、肌阵挛性癫痫和中风样发作、血乳酸中毒、近心端四肢乏力等。

MELAS 的分子特征是线粒体 tRNA 的点突变，约有 80% 的患者为 mtDNA 第 3243 位点（$tRNA^{Leu}$ 基因）A→G 的碱基置换（*MTTL1**MELAS3243G）。该位点是 $tRNA^{Leu}$ 基因与 16SrRNA 基因的交界部位，也是转录终止因子的结合部位，进化上高度保守，突变使 $tRNA^{Leu}$ 基因结构异常，转录终止因子不能结合，rRNA 和 mRNA 合成的比例发生改变；少数患者为 $tRNA^{Leu(UUR)}$基因 3271、3252 或 3291 位点碱基的突变。

肌组织中 A3243G 突变型 mtDNA 达 40%~50% 时，出现 CPEO、肌病和耳聋，达 90% 时，可出现复发性休克、痴呆、癫痫、共济失调等。

四、Kearns-Sayre 综合征

Kearns-Sayre 综合征（Kearns-Sayre syndrome，KSS）（OMIM：530000）以眼肌麻痹、视网膜色素变性、心肌病为主要症状，还具有眼睑下垂、四肢无力、心脏传导功能障碍、听力丧失、共济失调、痴呆等症状，常在婴儿、儿童或青春期发病。

KSS 主要由于 mtDNA 的缺失引起。缺失类型多样，最常见的类型是 4.9kb 的“普遍缺失”，缺失部位多发生在重链和轻链两个复制起始点之间，缺失区两侧有同向重复序列。缺失的

笔记

mtDNA 具有明显的复制优势，突变型 > 60%，可抑制线粒体翻译，酶活性下降。由于涉及多个基因的缺失，患者可出现不同程度的线粒体蛋白质合成缺陷，影响四种呼吸链复合体。

KSS 患者病情严重程度取决于缺失型 mtDNA 的杂质水平和组织分布。杂质程度低时，仅表现为眼外肌麻痹，肌细胞中缺失型 mtDNA > 85% 时，表现为严重的 KSS。

五、Leigh 综合征

Leigh 综合征（Leigh syndrome，LS）（OMIM：256999）是一组以高乳酸血症、低肌张力为主要表现的进行性脑肌病，主要侵犯婴儿。患者亚急性精神运动阻滞，张力减退，共济失调，吞咽困难，视力丧失，乳酸性酸中毒。核基因组和线粒体基因组中与能量代谢有关的基因突变均可导致 LS，如 mtDNA 中丙酮酸脱氢酶复合物、细胞色素 C 氧化酶、ATP6 和复合体 I 亚基等。遗传方式为 XR、AR 和线粒体遗传。

LS 的致病突变主要是 mtDNA 第 8993 位点（ATPase6 基因）T→A 或 T→C，将 ATPase 6 亚基第 156 位的亮氨酸置换为精氨酸或脯氨酸，从而影响 ATP 合酶的质子通路。患者杂质决定了临床症状的严重性：女性携带者或症状较轻的女患者突变水平 < 70%；突变水平 > 90% 时，表现为 LS。

六、帕 金 森 病

帕金森病（Parkinson disease，PD）（OMIM：556500）又称震颤性麻痹，是一种晚年发病的神经系统变性疾病，患者表现为运动失调，震颤，动作迟缓等，少数患者有痴呆症状。神经病理学特征包括黑质致密区多巴胺能神经元发生退行性变，部分存活的神经元内出现 Lewy 体（Lewy body）。

PD 患者脑组织，特别是黑质中存在 4977bp 长的一段 DNA 缺失，缺失区域从 ATPase8 基因延续到 ND5 基因，结果导致多种组织细胞内的线粒体复合体Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ甚至Ⅳ都存在功能缺陷，进而引起神经元中能量代谢障碍。大多数观点认为单纯的基因或环境毒物很少能直接引起 PD，大部分病例是基因和环境甚至更多因素共同作用的结果。

七、其他与线粒体有关的病变

（一）衰老

线粒体病的迟发和渐进过程提示线粒体功能随着年龄的增加而退化，在正常生理状态下，机体自身的防御系统（如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、过氧化物酶、维生素 C 等）可及时清除能量代谢过程中产生的氧自由基。在个体衰老的进程中，抗氧化防御系统作用减弱，线粒体内自由基不能有效地清除而累积，从而导致线粒体的氧化性损伤，包括生物膜损伤、改变巯基酶活性、破坏核苷酸类辅酶以及 mtDNA 损伤等。大量的研究证实，衰老与线粒体氧化磷酸化酶活性降低以及分裂终末的组织中突变 mtDNA 积累密切相关，mtDNA 突变类型包括缺失、点突变、插入、重复和 D 环区域出现小片段重叠，尽管这五种突变中的任何一种很少达到 1%，但在衰老组织中可其中几种同时存在，大大增加突变型 mtDNA 的比例。

与增龄有关的突变类型主要是缺失，并且与氧化损伤有关。许多研究表明，衰老时组织中 8-OH-dG 含量增多，小于 55 岁个体膈肌中，8-OH-dG 含量低于 0.02%，65 岁以上的个体中，8-OH-dG 以每 10 年 0.25% 的比率增加，在 85 岁时达到 0.51%，而且 mtDNA 的缺失率也随之增加，表明分裂旺盛的细胞中 mtDNA 的快速复制可稀释 8-OH-dG，而分裂终末的细胞中 8-OH-dG 累积，促进 mtDNA 缺失。

缺失常包括一个或几个 mRNA 基因和 tRNA 基因，可累及脑、心肌、骨骼肌、肝、肾、肺、皮肤、卵巢、精子等多种器官组织。不同年龄的人心肌、脑、骨骼肌、肝、膈肌等细胞中 mtDNA 片段缺失的位置可能不同，但缺失率均随增龄而增加，如：在 17 岁青年中未发现 mtDNA 片段的缺失；在 34 岁个体中检测到 mtDNA 5.0bp 片段的缺失，缺失率为 0.005%；随年龄的增长，缺失率

笔记

逐渐增加，85岁个体中达0.26%，是低值的4200倍。说明缺失的mtDNA积累到一定程度时，线粒体发生生物学变化，OXPHOS组分缺损或数量减少，生成的能量低于维持正常细胞功能阈值，致使细胞死亡，引起衰老和多种老年退化性疾病。

（二）肿瘤

肿瘤细胞具有异常快速的分裂增殖能力，能量需求很高。mtDNA是致癌物作用的重要靶点，众多研究结果显示，化学致癌物与mtDNA的结合比nDNA更充分。已在各种肿瘤和肿瘤细胞系中发现了体细胞mtDNA突变，这些突变能通过细胞生成能量的改变、线粒体氧化压力的增加和(或)调节凋亡而导致肿瘤。

有些因素的作用可使mtDNA游离出线粒体膜外(如细胞内线粒体受损伤崩解)，而细胞内核酸降解酶活性下降，不能有效地清除游离于胞质中的mtDNA分子，mtDNA有可能像致瘤病毒那样通过核膜，随机整合到nDNA中，激活原癌基因或抑制抗癌基因，使细胞增殖分化失控，导致癌变。

（三）糖尿病

部分2型糖尿病患者糖尿病的发生与线粒体基因的突变有关，mtDNA点突变或缺失可选择性地破坏β细胞。1997美国糖尿病学会年进行新的糖尿病病因学分类，将其归为特殊类型糖尿病中β细胞遗传性缺陷疾病。

与线粒体糖尿病有关的mtDNA突变类型较多，如$tRNA^{Lys}$的A8296G、12S rRNA的G1438A、T1310C等点突变、8kb重复突变和10.4kb、7.7kb及7.6kb缺失突变等。$tRNA^{Leu(UUR))}$基因3230~3304是热点突变区域，包括$tRNA^{Leu(UUR)}$的A3243G、C3256T、T3264C、G3316A，其中A3243G突变最为常见。

mtDNA突变可通过以下机制诱导糖尿病：①胰腺β细胞能感受血糖值，以葡萄糖为底物产生ATP，影响K^+通道，进一步借助电位感受性的Ca^{2+}通道使其分泌胰岛素。突变使β细胞变得不能感受血糖值，呼吸链复合体酶活性下降，ATP合成不足，胰岛素分泌降低。②β细胞不稳定性增高，诱发自身免疫介导的β细胞损坏。③增加糖原异生。④脂肪细胞对胰岛素的反应减弱，糖耐量减退，出现高血糖。

Mitochondrial Disorder

Investigations that are carried out when a mitochondrial disorder is suspected from the clinical features generally include blood DNA testing(if the clinical features suggest a particular disorder), blood(and cerebrospinal fluid)lactate and fasting glucose(because of the association between mitochondrial dys-function and diabetes mellitus). The investigations may also include neuroimaging(CT or MRI), neurophysiology(EEG or EMG), cardiac investigations(ECG and echocardiography)and a muscle biopsy for respiratory chain complex studies. Mitochondrial diseases result from defective function of the mitochondrial respiratory chain and this can result from one of many different mutations in the mitochondrial DNA itself. For example, one of three specific mutations in the respiratory complex I(NADH dehydrogenase)genes is present in around 95% of affected individuals with LHON. Such mutations are inherited from the mother but not from the father and all the children of an affected mother are at risk. The severity of the phenotype, however, may vary not only according to which specific mutation is present but also depending on the level of heteroplasmy, i.e. the proportion of mitochondrial DNA molecules that are abnormal.

笔记

第四节 nDNA 突变引起的线粒体病

一、编码线粒体蛋白的基因缺陷

已定性的由于编码线粒体蛋白的基因缺陷所引起的疾病并不多，如丙酮酸脱氢酶复合体缺陷、肉碱棕榈酮转移酶缺陷等。主要从以下方面寻找线索：如有孟德尔遗传的家族史；生化方面可检测的特定酶缺陷；组织化学方面的研究，如一些呼吸链蛋白亚基是由核基因编码的；利用 *rho* 细胞进行的互补试验研究，如一个 Leigh 综合征与 COX 缺陷的患者的成纤维细胞与 HeLa 细胞融合后恢复了正常的 COX 活性。由此推测其相关的酶或蛋白质是由 HeLa 细胞的核基因编码的。

二、线粒体蛋白质转运的缺陷

nDNA 编码的线粒体蛋白质是在胞质内合成转送入线粒体的不同部位。转运的过程有较复杂的机制。有胞质内合成的前体蛋白比成熟蛋白要大一些，原因是成熟蛋白多了一个前导肽（leader peptide）。前导肽作为一个识别信号与位于线粒体外膜上的受体蛋白相结合，并通过连系着内外膜的一个通道进入线粒体基质，这个转运过程是一耗能过程。进入基质的前体蛋白的前导肽被线粒体蛋白酶水解。协助蛋白转运的其他因子还包括胞质和基质内的热休克蛋白（heat-shock proteins），它可使转运的蛋白保持非折叠的状态。

两种基因突变会引起蛋白转运的线粒体疾病，一是前导肽上的突变，将损害指导蛋白转运的信号，使蛋白转运受阻，二是蛋白转运因子的改变，如前导肽受体，抗折叠蛋白酶等。

三、基因组间交流的缺损

如上所述，线粒体基因组依赖于核基因组，nDNA 编码的一些因子参与 mtDNA 的复制、转录和翻译。现发现有两类疾病的 mtDNA 有质或量上的改变，但它们均呈孟德尔遗传，故 mtDNA 的改变只是第二次突变。

（一）多重 mtDNA 缺失

这类患者不像 KSS 等疾病表现单一的缺失，而是表现 mtDNA 的多重缺失，且呈孟德尔遗传方式，可能 nDNA 上的基因存在缺陷。比较典型的如常染色体显性遗传的慢性进行性外眼肌麻痹（autosomal dominantly inherited chronic progressive external ophthalmoplegia，AD-CPEO）。

（二）mtDNA 耗竭

这类患者主要为 mtDNA 完全缺损，也就是 mtDNA 量的异常而不是质的异常，患者往往病情较重，早年夭折。根据临床症状主要分为三类：①致命的婴儿肝病；②先天性婴儿肌病；③婴儿或儿童肌病。这些疾病均呈常染色体隐性遗传，可能是控制 mtDNA 复制的核基因发生突变所致。

Nuclear DNA and Mitochondrial Disorders

It is now recognized that mitochondrial disorders can also result from nuclear gene mutations and thus be inherited in an autosomal dominant, recessive or X-linked manner. For instance, mutations in one of the nuclear genes(particularly *SCO2*) encoding one of the polypeptides within the last enzyme complex(complex Ⅳ or

笔记

cytochrome *c* oxidase) of the mitochondrial respiratory chain can result in severe autosomal recessive mitochondrial disease. In addition, a mutation of the DNA polymerase γ(*POLG*) gene located on nuclear chromosome 15 results in an auto-somal dominantly inherited tendency to mitochondrial DNA deletions and progressive external ophthalmoplegia, i.e. eye muscle weakness. Generally, those mitochondrial conditions that result directly from nuclear gene mutations have an earlier onset (typically in childhood) than those that are caused by mitochondrial DNA abnormalities.

(李晓文)

笔记

第十三章　染色体病

染色体数目或结构异常引起的疾病称为染色体病（chromosomal disorder）。其实质是染色体上的基因或基因群的增减或变位影响了众多基因的表达和作用，破坏了基因的平衡状态，因而妨碍了人体相关器官的分化发育，造成机体形态和功能的异常。严重者在胚胎早期夭折并引起自发流产，故染色体异常易见于自发流产胎儿。少数即使能存活到出生，也往往表现有生长和智力发育迟缓、性发育异常及先天性多发畸形。因此，染色体病对人类危害甚大，且又无治疗良策，目前主要通过遗传咨询和产前诊断予以预防。染色体病表型的轻重程度主要取决于染色体上所累及基因的数量和功能。

染色体病按染色体种类和表型可分为三种：常染色体病、性染色体病和染色体异常的携带者。染色体病在临床上和遗传上一般有如下特点：①染色体病患者均有先天性多发畸形（包括特殊面容）、生长、智力落后或性发育异常、特殊肤纹；②绝大多数染色体病患者呈散发性，即双亲染色体正常，畸变染色体来自双亲生殖细胞或受精卵早期卵裂新发生的染色体畸变，这类患者往往无家族史；③少数染色体结构畸变的患者是由表型正常的双亲遗传而得，其双亲之一为平衡的染色体结构重排携带者，可将畸变的染色体遗传给子代，引起子代的染色体不平衡而致病，这类患者常伴有家族史。

第一节　染色体病发病概况

一、染色体病的发生率

染色体异常常见于自发流产胎儿、高龄孕妇的胎儿、先天畸形或发育异常患者、不育或流产夫妇。综合已报道资料，各类染色体畸变的频率如表 13-1 所示。其中以染色体数目异常为主，特别是非整倍体中的三体。

表 13-1　染色体异常发生率

异常类型	怀孕 3 个月以内流产	母龄＞35 岁的胎儿	活产儿
异常核型（总计）	50%	2%	0.625%
数目异常	96%	85%	60%
结构异常平衡	—	10%	30%
结构异常不平衡	4%	5%	10%

（一）新生儿染色体异常发生率

新生儿染色体异常发生率波动于 4.7‰~8.4‰，平均为 0.625%，以数目异常为多。常见的常染色体数目异常有 3 种：21 三体、18 三体及 13 三体；常见的性染色体数目异常有：45，X、47，XXX、47，XXY 和 47，XYY。常染色体非整倍体及不平衡的染色体结构重排患者在新生儿期即表现有明显或严重的临床表现，所以出生时一般容易检出、诊断。但性染色体非整倍体中，除 45，X 外，XXX、XXY 和 XYY 三体患者在出生和年幼时大多无明显异常，要到青春期因第二性征发育障碍才会就诊。对平衡的染色体结构重排携带者，若无家族史，则要到成年后因不育或流产时才会被检出，否则不易被发现。

笔记

(二) 自发流产胎儿

自发流产胎儿中约有一半为染色体异常所致，其各类染色体异常的频率与活产新生儿不同。自发流产胎儿中三倍体和四倍体占 20%，并不少见；但在新生儿中极其罕见。流产胎儿中以 45，X 最为常见，约占 18%~20%，但在新生儿中仅占 0.6%；其他性染色体异常(三体)在新生儿中相当常见，16 三体在流产胎儿中最常见，但尚未见于新生儿中。

(三) 产前诊断胎儿

在产前诊断中，约有 80% 为高龄孕妇(大于 35 岁)，这是因为染色体异常中最常见三体型，尤其是 Down 综合征(21 三体)，其发生频率有随母亲生育年龄的增加而增加的倾向，故对大于 35 岁的孕妇要进行产前诊断。表 13-2 为活产儿及胎儿的 Down 综合征发生率与母亲生育年龄的关系。从表中可以看出，Down 综合征无论在胎儿期还是出生时，其发生率均随母亲年龄增大而增高；事实上仅有 20%~25% 的 Down 综合征胎儿能发育到出生。在产前诊断中，Down 综合征约占染色体异常的一半。

表 13-2　新生儿与胎儿中 Down 综合征的发生率与母龄关系

母亲年龄	发生率		
	出生时	羊水(16 周)	绒毛(9~11 周)
15~19	1/1250		
20~24	1/1400		
25~29	1/1100		
30	1/900		
31	1/900		
32	1/750		
33	1/625	1/420	
34	1/500	1/325	
35	1/350	1/250	1/240
36	1/275	1/200	1/175
37	1/225	1/150	1/130
38	1/175	1/120	1/100
39	1/140	1/100	1/75
40	1/100	1/75	1/60
41	1/85	1/60	1/40
42	1/65	1/45	1/30
43	1/50	1/35	1/25
44	1/40	1/30	1/20
≥45	1/25	1/20	1/10

(四) 染色体异常胎儿自发流产后再发风险

流产胎儿的核型如果正常，再流产的胎儿多半核型正常；而当孕妇有过 1 例染色体异常的自发流产胎儿后，再发风险增高。在年龄较大的母亲中，对母龄作校正后，其再发风险未显示出有意义的增高；但在年轻母亲中却显示出较高的再发风险率(表 13-3)。

(五) 生殖细胞的染色体异常

虽然人类卵细胞还不能作细胞遗传学分析，但可通过精子与仓鼠卵细胞融合技术分析人精子中期染色体。还可采用分子细胞遗传学技术直接检测人类精子的非整倍体，即测定间期细胞标本的特定染色体的拷贝数。据报道，在核型正常的男性精子中出现 1%~5% 的非整倍体；相

表 13-3　自发流产胎儿染色体异常的再发风险

第一次流产胎儿染色体	第二次流产胎儿染色体			
	总计	正常	三体	其他异常
总计	273	173(63%)	61(22%)	39(14%)
正常	157(58%)	122(78%)	18(11%)	17(11%)
三体	72(26%)	33(46%)	30(42%)	9(13%)
其他异常	44(16%)	18(41%)	13(30%)	13(30%)

互易位的男性携带者产生正常和平衡的染色体重排的精子近似相等，另有约半数是不平衡核型的精子，但在男性易位携带者的活产子代中不平衡的染色体重排者较少见。

二、染色体分析的临床指征

染色体核型分析是确定患者染色体是否正常的主要方法，但由于染色体核型分析的工作量较大，故通常限于一些特殊面容、发育异常或有致染色体畸变因素接触史者等特殊临床指征的患者，详细内容见第十七章。

第二节　常染色体病

常染色体病（autosomal disease）是由常染色体数目或结构异常引起的疾病。常染色体病约占染色体病的 2/3。包括三体综合征、单体综合征、部分三体综合征、部分单体综合征和嵌合体等。常见的主要有 Down 综合征，其次为 18 三体综合征，偶见 13 三体及 5p- 综合征等。患者一般均有较严重或明显的先天性多发畸形、智力和生长发育落后，常伴特殊肤纹，即所谓的“三联征”。

一、Down 综合征

Down 综合征也称 21 三体综合征或先天愚型，是发现最早、最常见、也是最重要的染色体病。英国医生 Down（1866 年）首先描述之，故命名为 Down 综合征（Down syndrome，DS）（OMIM：190685）。本病具有母亲生育年龄偏大和单卵双生的一致性两个特点，并很早就引起注意。在建立了人类染色体分析技术后，法国细胞遗传学家 Lejeune（1959 年）首先证实本病的病因是多了一个小的 G 组染色体（后来确定为 21 号）。详见本章第三节。

二、18 三体综合征

本病由 Edward 等于 1960 年首先报告，故又称为 Edward 综合征（Edward syndrome）。

（一）18 三体综合征的临床特点

新生儿发病率约为 1/3500~1/8000，但在某些地区或季节明显增高，达到 1/450~1/800。男女性别比为 1∶4，可能女性易存活。患者宫内生长迟缓，小胎盘及单一脐动脉，胎动少，羊水过多，95% 胎儿流产；一般过期产，平均妊娠 42 周；出生时体重低，平均仅 2243 克，发育如早产儿，吸吮差，反应弱，因严重畸形，出生后不久死亡，出生后 1/3 在 1 个月内死亡，50% 在 2 个月内死亡，90% 以上 1 岁内死亡，只有极个别患者活到儿童期（表 13-4）。

（二）核型与遗传学

80% 患者为 47，+18，发生与母亲年龄增大有关；另 10% 为嵌合型，即 46/47，+18；其余为各种易位，主要是 18 号与 D 组染色体易位，双亲是平衡易位携带者而导致 18 三体综合征很少。

笔记

三、13三体综合征

1957年Bartholin等记述了该病的临床特征。1960年Patau等确认其为13三体，故又称为Patau综合征(Patau syndrome)。

(一) 13三体综合征的临床特征

新生儿中的发病率约为1/25 000，女性明显多于男性。发病率与母亲年龄增大有关。患者的畸形比21三体和18三体综合征严重(表13-4)。99%以上的胎儿流产，出生后45%患儿在1个月内死亡，90%在6个月内死亡。

(二) 核型与遗传学

80%的病例为游离型13三体，即47，+13；其发生与母亲年龄有关，额外的13号染色体大多来自母方第一次减数分裂的不分离。其次为易位型，从13q14q为多见，约占易位型的58%，13q13q占38%，13q15q占4%；易位可以是新生的，也可能是亲代为平衡易位携带者遗传而得。当双亲之一是平衡易位携带者时，因绝大多数异常胎儿流产死亡，出生患儿的风险不超过2%；如果双亲之一为13q13q易位携带者，也由于只能产生三体或单体的合子，流产率可达100%，故不宜妊娠，应绝育。少数病例为与正常细胞并存的嵌合型，即46/47，+13，一般体征较轻。

四、5p-综合征

1963年由Lejeune等首先报道，因患儿具特有的猫叫样哭声，故又称为猫叫综合征(cri-du-chat syndrome，OMIM：123450)。

(一) 5p-综合征的临床特征

群体发病率为1/50 000，在智能低儿中约占1%~1.5%，在小儿染色体病中占1.3%，在常染色体结构异常病儿中居首位。本病的最主要临床特征是患儿在婴幼儿期的哭声似小猫的"咪咪"声，有关研究认为是喉部畸形、松弛、软弱所引起，但也有认为是中枢神经系统器官性或功能性病变引起呼气时喉部漏气所致(表13-4)。大部分患者能活到儿童，少数可活到成年。

表13-4 几种常见的常染色体病的主要临床特征

发生部位	临床表现			
	Down综合征	18三体综合征	13三体综合征	5p-综合征
神经系统	严重智力低下、肌张力低下	智力低下、肌张力亢进	严重智力低下、肌张力异常	严重智力低下
头部	小头畸形、枕部扁平	头长、枕部凸出	小头畸形	小头、满月脸、脑萎缩、脑积水
颈部	颈短、颈蹼	颈短		
眼部	眼距宽、外眼角上斜、内眦赘皮	眼距宽、内眦赘皮、眼球小	虹膜缺损、偶有独眼或无眼畸形	眼距宽、内眦赘皮、外眦下斜
耳部	耳廓小、低位	耳廓畸形(动物耳)、低位	耳低位伴耳廓畸形	耳低位
鼻部	鼻梁低平			塌鼻梁
口部	张口伸舌、流涎	小口、小颌、唇裂和(或)腭裂	唇裂/腭裂	小颌、腭弓高、牙错位咬合
心脏	先天性心脏病(房中隔缺损与房室畸形常见)	95%以上有先天性心脏病	各种类型心脏病	
腹部	胃肠道畸形	肠息肉、腹股沟疝或脐疝	胃肠道畸形	

笔记

续表

发生部位	临床表现			
	Down 综合征	18 三体综合征	13 三体综合征	5p- 综合征
泌尿、生殖系统	男性可有隐睾 男性无生育力	肾畸形、隐睾	肾畸形、隐睾 双阴道、双角子宫	小阴茎、小睾丸、隐睾、肾畸形
手	短而宽、第 5 指桡侧弯、短	特殊握拳状	多指、特殊握拳状如 18 三体	手小
足	短而宽、第 1、2 趾间距宽	摇椅样足	多趾、足内翻	足小
皮肤纹理	通贯手、atd 角增大、第 5 指一条褶纹	30% 有通贯手、指弓形纹增多	通贯手、atd 角增大、指弓形纹增多	

（二）核型与遗传学

5p15 为本病缺失片段。80% 的病例为染色体片段的单纯缺失（包括中间缺失），10% 为不平衡易位引起，环状染色体或嵌合体则比较少见。大部分病例的染色体畸变是新发生的，呈散发性；但约 10%~15% 患者为携带者的子代。

五、微小缺失综合征

微小缺失综合征（small deletion syndrome）是由于染色体上一些小带的缺失所引起的疾病的总称，缺失可通过高分辨染色体分析或 FISH 检测确定。表 13-5 介绍了几种常见的常染色体微小缺失综合征，但大部分病例的具体致病基因还未得到鉴定。

表 13-5 常染色体微小缺失综合征

疾病名称（OMIM）	基因定位	主要临床症状	遗传学
Langer-Giedion 综合征（150230）	8q24.1	毛发稀疏、皮肤松弛、多发性骨疣、小头、智力低下	AD
Beckwith-Wiedemann 综合征（130650）	11p15	巨人、巨舌、脐疝、低血糖、常发肾上腺肿瘤	不规则显性，所有 11p15 重排都是由母亲遗传而来
Wilms 瘤（194070）	11q13	肾肿瘤、双侧无虹膜、泌尿道畸形、智力低下	AD
WAGR 综合征（109210）	11q13	同上	AD
视网膜母细胞瘤（180200）	13q14.2-14.3	儿童期眼部肿瘤，有染色体缺失者多有小头畸形、智力低下	AD
Prader-Willi 综合征（176270）	15q11-13	智力低下、肌张力低、性腺发育低下、肥胖、手足小、身材矮	缺失的染色体都是父源的，两条 15 号染色体均来自父方
Angelman 综合征（234400）	15q11-13	面孔似“快乐木偶”、智力低下、肌张力低、过度笑容、癫痫	缺失的染色体都是母源的，两条 15 号染色体均来自母方
Miller-Dieker 综合征（247200）	17p13	智力及发育低下、无脑回、耳畸形、50% 有先天心脏缺陷	可能有染色体缺失，缺失的染色体主要来自父亲
Alagille 综合征（118450）	20p11	神经体征、学习困难、主动脉狭窄、肺动脉瓣狭窄、脊椎异常	AD
Di-George Sprintzen 综合征（188400）	22q11	胚胎第三、四咽囊和第四腮弓发育缺陷、甲状腺机能减退、免疫缺陷、特殊面容等	AD 母源缺失

笔记

六、常染色体断裂综合征

常染色体断裂综合征患者染色体易断裂重排，故亦称染色体不稳定性综合征。主要因DNA修复机制有缺陷。对各种致染色体断裂剂的敏感性高度增加。患者体细胞常有标记染色体存在，易患白血病及其他恶性肿瘤。包括着色性干皮病、Bloom综合征、Fanconi贫血和共济失调性毛细血管扩张症(详见第十六章)。

第三节 Down综合征

Down综合征很早就引起了一些人类遗传学家的注意。如Waardenburg(1932年)曾认为"先天愚型"患者千篇一律的一整组症状可能是一个具有特定染色体畸变，他建议检查先天愚型患者是否有"染色体缺陷"或"不分离"，又或"染色体重复"，但由于当时还没有合适的方法对他的这一结论加以验证，故对先天愚型的研究未能深入下去。直到建立了人类染色体分析技术后的1959年，法国细胞遗传学家Lejeune等分析了9例先天愚型患儿经培养的成纤维细胞的染色体，首先证实本病为21三体。

一、Down综合征的发生率

新生儿的发生率约为1/1000~2/1000，据估计我国目前大约有60万以上的患儿，按目前的出生率，我国平均20分钟就有一例DS患儿出生，全国每年出生的患儿可多达27 000例左右。发生率随母亲生育年龄的增高而升高，尤其当母亲年龄大于35岁时，发生率明显增高。这是由于产妇年龄越大，人体包括卵巢所承受的各种有害物质的影响也就越多，这些因素都会导致卵细胞异常，导致染色体在细胞分裂过程中出现不分离现象。有资料表明父亲的年龄也与本病发病率有关，环境污染及接触有害物质均可造成精子的老化和畸形，当父亲年龄超过39岁时，出生患儿的风险将可能增高。

二、Down综合征的表型特征

DS患者有多种临床表现，其主要表现为智力低下(患者的IQ值在20~60之间，平均为40~50)、发育迟缓和特殊面容。一般情况下，DS患者还具有其他一些明显的、特殊的微小畸形特征(表13-6)。尽管一些DS患者都因具有这些典型的特征而易于被识别，但并不是所有的患者都表现出这些特征，而具有表13-6中所列的所有特征的DS患者是非常罕见的。

表13-6 Down综合征的其他临床特征及其出现的频率

特征	频率(%)	特征	频率(%)
斜眼裂	82	颈部皮肤松弛	81
髎窄	76	身材矮小	75
多动	73	鼻梁扁平	68
第1、2趾间距宽	68	手短而宽	64
颈短	61	齿畸形	61
内眦赘皮	59	第5指短	58
张口	58	第5指内弯	57
Brushfield斑	56	舌有沟	55
通贯掌	53	耳廓畸形	50
舌外伸	47		

笔记

本病的一般特征包括：①很明确的综合征，尽管在症状上有所不同，但并不会影响诊断；②多数情况下，都是新发生的、散在的病例，家庭中很少有一个以上的患者；③同卵双生具有一致性，但偶尔也会有例外，这可能是由于在形成其中一个时，发生了染色体丢失；④男性患者没有生育力，而极少数女性患者可生育；⑤随母亲年龄增高，本病的发生率也升高，尤其当母亲大于35岁时更加明显；⑥患者的预期寿命短，且到中年时大脑呈现淀粉样斑，与Alzheimer病相符，伴痴呆症状；易感染表明免疫功能缺陷，易患先天性心脏病；⑦表型特征的表现度不同；⑧急性白血病死亡率增加20倍，原因尚不清楚。

三、Down综合征的遗传分型

根据患者的核型组成不同，可将Down综合征分为三种遗传学类型。

（一）游离型

游离型（21三体型）即标准型。据统计，此型约占全部患者的92.5%。核型为47，XX（XY），+21。三体型的发生绝大部分与父母核型无关，而是生殖细胞形成过程中减数分裂不分离的结果。染色体不分离发生在母方的病例约占95%，另5%见于父方，且主要为第一次减数分裂不分离。减数分裂不分离的机制尚不清楚，可能与染色体支架蛋白-拓扑异构酶Ⅱ的活性改变有一定关系。此外，不能排除某些表型正常的母亲实际是21三体细胞很少的嵌合体，如果其生殖细胞中嵌合21三体细胞，她们的子女就有可能遗传获得额外的21号染色体，特别是较年轻的、有过1个以上的21三体型患儿的母亲。

（二）易位型

约占5%，增加的一条21号染色体并不独立存在，而是与D组或G组的一条染色体发生罗伯逊易位，染色体总数为46，其中一条是易位染色体。最常见的是D/G易位，如核型为46，XX（XY），-14，+t（14q21q），其次为G/G易位，如核型为46，XX（XY），-21，+t（21q21q）。患者的易位染色体，如果是由亲代传递而来的，其双亲之一通常是表型正常的染色体平衡易位携带者（balanced translocation carrier），其核型为45，-D，-21，+t（Dq21q）或45，-G，-21，+t（Gq21q）。染色体平衡易位携带者在生殖细胞形成时，理论上经减数分裂可以产生6种类型的配子（图13-1），但实际上只有4种配子形成，故与正常个体婚配后，将产生4种核型的个体。由此可见，染色体平衡易位携带者虽外表正常，但其常有自然流产或死胎史，所生子女中，约1/3正常，1/3为易位型先天愚型患儿，1/3为平衡易位携带者。但如果父母之一是21/21平衡易位携带者时，1/2胎

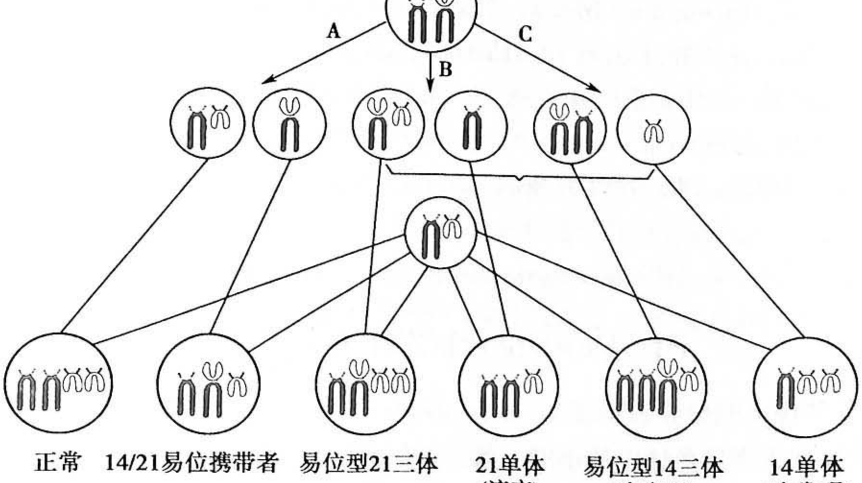


图13-1 14/21染色体平衡易位携带者及其子女核型图解

儿将因核型为 21 单体而流产，1/2 核型为 46，-21，+t(21q21q)，故活婴将肯定为 21/21 易位型先天愚型患儿（图 13-2）。因此，21/21 平衡易位携带者不应生育。

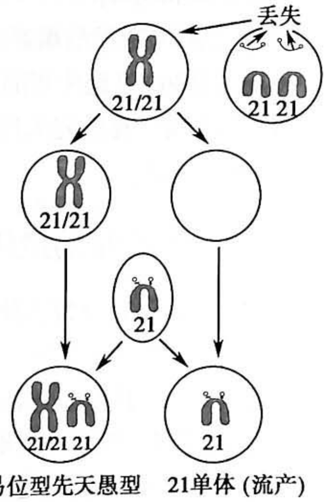


图 13-2　21/21 染色体平衡易位携带者及其子女核型图解

（三）嵌合型

较少见，约占 2%。嵌合型产生的原因一是由于生殖细胞减数分裂不分离，继而因分裂后期染色体行动迟缓引起部分细胞超数的染色体发生丢失而形成含有 47，+21/46 两个细胞系的嵌合体，由此形成的嵌合体的发生率与标准的三体型相同，随母亲年龄的增高而升高；二是合子后（post-zygotic）有丝分裂不分离的结果。如果第一次卵裂时发生不分离，就会产生 47，+21 和 45，-21 两个细胞系，而后一种细胞很难存活，因此，导致嵌合体的不分离多半发生在以后的某次有丝分裂，所有嵌合体内都有正常的细胞系。不分离发生得越晚，正常细胞系所占比例越多，则此患者症状越轻。在已有的报道中由于有丝分裂不分离形成的嵌合体估计占 17%~30%。因本型患者的体细胞中含有正常细胞系，故临床症状多数不如 21 三体型严重、典型。如 47，+21 细胞系比例低于 9% 时，一般不表现出临床症状。

Trisomy 21

Trisomy 21, which causes Down syndrome, is the most common autosomal aneuploidy seen among live births. The most significant problems include mental retardation, gastrointestinal tract obstruction, congenital heart defects, and respiratory infections. The extra 21st chromosome is contributed by the mother in approximately 90% of cases. Mosaicism is seen in 2% to 4% of Down syndrome cases, and it often accompanies a milder phenotype. Specific genes contributing to the Down syndrome phenotype are being identified.

四、Down 综合征发生的分子机制

（一）21 号染色体的分子解剖学

21 号染色体是人类染色体中最小的一条，由 5.1×10^6bp 组成，约长 46cM，包含 600~1000 个基因，占整个人类基因组的 1.7%。用染色体显带技术显示 21 号染色体短臂分 1 区 3 带，长臂分 2 区，1 区仅有 1 带，2 区分 2 带，各带又可分出亚带，2 区 2 带可分为 3 个亚带（表 13-7）。

笔记

表 13-7 21q 各区带特定标记与相关表型

染色体分带	特定标记	相关的 21 三体表型
q11.1	D21S16 D21S13 D21S4	
q21	D21S52 D21S59 D21S1	智力发育迟缓(次要作用)
	D21S11 D21S8 D21S18	
	APP D21S54	
q 22.1	D21S93 SOD1 D21S82	
	D21S58 D21S65 D21S17	
q22.2	D21S55	智力发育迟缓(主要作用)、肌张力低下、关节松弛、身材矮小和 8 种外貌特征(面、手、足)
	D21S3 HMG14	6 种外貌特征(面、皮纹)
q22.3	ETS2 D21S15 MX-1/2	先天性心脏病
	BCE1 D21S19 D21S42	
	CBS CRYA1	
	PFKL CD18 COL6A1/2 S100B	

用细胞遗传学和分子生物学方法对多例 DS 患者进行分析,结果表明有一短的重复 DNA 序列(400kb)导致部分 DS 的表型。图 13-3 所示的是引起 DS 部分表型的 DNA 序列以及位于 21 号染色体上基因座的一些资料。

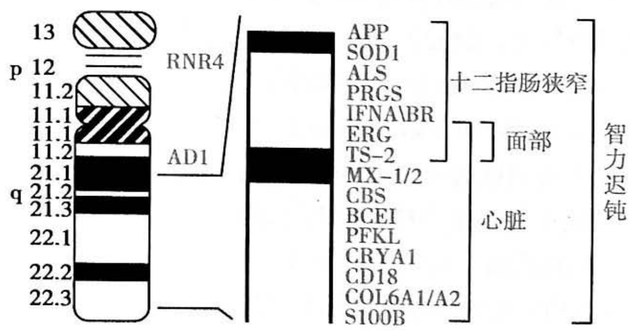


图 13-3 Down 综合征表型在 21 号染色体的区域定位

(二) 21 号染色体上与 DS 表型相关的基因

通过对部分 21 三体的基因型与表型关系的研究,现已将 DS 的 24 种特征定位在 21 号染色体的 6 个小区域,其中 2 个区域尤为引人关注:① D21S55:表达 13 种特征的最小区域。13 种特征分别是:智力障碍、身材矮小、肌张力下降、关节松弛和 8 种面貌特征:鼻梁扁平,舌外伸,腭弓高,窄腭,耳廓畸形,手掌宽且短,第五指短且弯,足第一、二趾间距宽;② D21S55-MX1:表达 6 种外貌特征(眼裂斜、内眦赘皮、Brushfield 斑 - 虹膜周围小白斑、通贯手、指纹尺箕和小鱼际肌无侧环)的最小区域;D21S55 在 DS 的发病机制中起重要作用,定位于 21q22.2。D21S55 及 21q22.3 远端被称为 DS 关键区(Down syndrome critical region, DSCR)。一些研究已显示与 DS 发病有关的基因可能是一些结构基因或调控基因,但具体作用机制尚不太清楚。

1. 与智力发育迟缓相关的基因

(1) DS 细胞黏附分子(Down syndrome cell adhesion molecule, *DSCAM*):基因定位于 21q22.2-22.3,长 75Mb,编码一种细胞黏附分子。该基因不同程度地表达在成人脑组织中,小鼠 *DSCAM* 基因的组织原位杂交显示在中枢及外周神经中都有表达,提示 *DSCAM* 参与神经系统分化,并与 DS 中枢和外周神经缺陷有关。RT-PCR 显示该基因也表达在人胚胎和 7.5~10 周胎儿心脏组

笔记

织中，其过度表达与DS的先天性心脏病发生也有关系。

（2）活性依赖性神经保护蛋白（activity dependent neuroprotive protein，ADNP）：基因多在海马、大脑皮质和小脑中表达，ADNP由828个氨基酸构成，PI为5.99，广泛分布于所有器官。经多项研究显示ADNP是一新型的热休克蛋白。

（3）*DSCR1*基因：位于21q21.1-22.2，在胎儿及成人心脏中高度表达。*DSCR1*在体内参与调节calcineurin的活性，而calcineurin又可调节许多生理过程，如神经递质和激素释放、突触形成和基因转录等，故推测*DSCR1*可能与DS的学习和行为变化有关。

2. 与先天性心脏病（congenital heart defects，CHD）有关的基因

（1）*COL6A1/2*基因：位于21q22.3，该区编码的蛋白包含一个*von Willebrand*因子的基因，该基因具有连接胶原的特性，可与胶原Ⅵ四聚体连接构成特征性串珠状丝。DS编码的该蛋白若有氨基酸改变，发生先天性心脏病的几率会增加。

（2）*KCNE-2*基因：位于21号染色体长臂，与*KCNE-1*基因相似。它在成人心脏中高度表达，在骨骼肌中也有少量表达，转录长度为35kb，编码123个氨基酸残基的开放阅读框架，在氨基酸水平，KCNE-2与人类Isk蛋白高度相似。Isk是一种膜蛋白，当与KCNQ-1或KCNE-1形成复合物后，即构成被缓慢激活的电压依赖型K^+通道。KCNE-2位于细胞膜上，N-端位于细胞外，因与Isk相似程度高及亚细胞水平表达的组织特异性，可认为KCNE-2参与形成心脏电压依赖型K^+通道，其异常可能与CHD有关。

3. 与白血病有关的基因　白血病在DS患者中的发生率较正常人高约20倍，最常见的类型是急性淋巴细胞白血病。FISH显示DS患者21号染色体上的21q11.2和21q22两个区域有潜在的结构改变。在6/8的有明显白血病症状的DS患者中发现D21S65-D21S55和D21S19-D21S219/D21S220间位点缺失或部分缺失。21q22上的*AML1*基因易位也常产生白血病。*AML*基因又称*CBFα*或*PEBP2α*基因，是异二聚体转录因子基因家族成员之一，在人类已鉴定出3个*AML*基因：*AML1*（21q22.1）、*AML2*（1p36）和*AML3*（6p21）。*AML1*在造血中起关键作用，其表达有组织特异性，通过可变剪切产生编码区大小不同的一组mRNA（188~480个氨基酸残基），其中一些蛋白质在体内可以抑制肿瘤生长和来自畸胎瘤ES细胞分化。

4. 与肌张力低下有关的基因　肌张力低下几乎出现于所有DS患者中，其发生主要与21号染色体上DSCR区D21S335和D21S337之间的*MNBH/DYRK1*基因有关。*MNBH*基因由17个外显子组成，横跨150kb，通过不同启动方式产生两种转录单位MNBHa和MNBHb，MNBHa在各组织中广泛表达，而MNBHb只表达于心脏和骨骼肌中。虽然两种启动方式在成人心脏和骨骼肌中都存在，但由TATA式启动子开始的表达只被控制在肌肉组织中。MNBHb在肌肉组织中表达模式提示MNBH与影响大多数DS患者的肌张力低下的病理生理有关。

DS还伴有其他疾病，如内分泌异常、肠道异常和免疫缺陷、耳聋等先天性缺陷，其基因型与表型的关系还尚待研究。

五、Down综合征的诊断、治疗及预防

（一）Down综合征的诊断

1. 临床筛查　90%以上的病例根据典型的DS面容及智力低下即可作出诊断，如DS在新生儿期除特殊面容外还有肌张力低、第三囟门、通贯手、小指短而内弯、小指一条褶纹、足跖沟、足第一二趾间距宽（草鞋足）等易被观察的临床指征。但新生儿期患者有时面容不够典型，又难以观察智力反应，故易被忽视而漏诊，故还应进行染色体分析予以确诊，特别是查出易位型患者，追查其家系染色体，检出平衡易位携带者，可预防患儿的再出生。

2. 染色体检查　绝大部分为游离型，少数为嵌合型和易位型。染色体检查对本病的诊断是决定性的。

笔记

3. 血液学改变 DS 患者白细胞计数正常，中性粒细胞相对增多，分叶少且呈核左移。新生儿在感染时易出现类白血病反应，血红蛋白 F 和血红蛋白 A_2 升高，无需治疗，能自发恢复，但常在 1~2 年后出现真正的白血病。

4. 酶改变 21 三体综合征患者细胞中过氧化物歧化酶（SOD-1）的含量较正常个体高 50%。中性粒细胞的碱性磷酸酶活性也较正常人高 50%。两种酶的基因均定位于 21 号染色体上。

（二）Down 综合征的治疗

目前对促进智能发育无特效药物，可试用 γ- 氨酪酸、谷氨酸、维生素 B_6、叶酸等，对促进小儿精神活动、提高智商可能有一些作用。对先天性心脏病，可用抗生素和心脏外科手术治疗以延长患者的寿命。

（三）Down 综合征的预防

为防止 DS 患儿的出生，对 35 岁以上的孕妇、30 岁以下但生育过 DS 患儿的孕妇或其双亲之一是平衡易位携带者或嵌合体者应作产前检查，如取孕 16~20 周的羊水细胞或 9~12 周的绒毛膜细胞作染色体检查，如胎儿为 21 三体，则建议终止妊娠。

年龄在 30 岁以下，且生过 21 三体患儿及一级亲属中有 DS 患者或有平衡易位携带者的妇女，应作染色体检查。如孕妇为平衡易位携带者应作产前检查，21/21 易位携带者则不应生育。此外育龄妇女妊娠前后应避免接受较大剂量射线照射，不随便服用化学药物，预防病毒感染。

（四）Down 综合征的预后

3/4 的 DS 胎儿在怀孕期已自发流产，且大部分发生在妊娠 3 个月内，仅约 1/4 胎儿能活到出生。患者智力低下，缺乏抽象思维能力，精神运动性发育缺陷，但许多患者经过训练可以学会读和写，以及一些基本的生活技能，如穿衣、吃饭等。一些人还可以达到接近边缘的社会适应力。但绝大部分人都不能靠自己在社会上活动。DS 患者在 30 多岁时智能便开始下降，通常伴随着社交能力的逐渐丧失和情绪衰退，这些表现是 Alzheimer 病的症状，但这些症状出现过早。随着医疗水平的不断提高，现在的 DS 患者的生存期比以前感染未能被控制时要长。许多人可以活到成年。但一般寿命比正常人短，只有 8% 的患者活过 40 岁。

（五）Down 综合征的遗传咨询

高龄孕妇（大于 35 岁）的胎儿应作产前诊断。在美国、加拿大等发达国家多年来对 35 岁以上的孕妇普遍都做产前诊断，以预防 DS 患儿的出生。但由于绝大部分孕妇在 35 岁以下，而事实上未经产前诊断的 35 岁以下的孕妇所生的 DS 患儿占了 80%，然而又不可能对全部孕妇作羊水穿刺检查。故近些年来，国内外也开始于孕中期用孕妇血清标记物或 DNA 筛查 DS 胎儿。由于 DS 胎儿的孕妇血清的 AFP（甲胎蛋白）及 UE3（雌三醇）低于平均水平，HCG（绒毛膜促性腺激素）高于平均水平，故对妊娠期（孕 15~21 周）的孕妇测定此三项值，即所谓的“三联筛查”，再结合孕妇年龄，计算出危险度，以决定是否行产前诊断，其检出率为 48%~83%，假阳性率约 5%。1995 年 Wallance 等发现在孕早期（孕 11~13 周）DS 胎儿的母血清中二聚体抑制素 A（由黄体与胎盘分泌的一种异二聚糖蛋白）含量明显升高，也可筛查 DS 胎儿，是一种敏感、特异的新方法，且可提早诊断，减轻孕妇痛苦，较三联筛查更具优越性；其检出率为 65%，假阳性率为 4%。

对于各种平衡易位型携带者，其遗传后果也不完全相同。Dq21q 平衡易位的携带者理论上通过减数分裂可以形成 6 种配子，但受精后除不能发育者外，仅可产生三种胎儿：正常胎儿、平衡易位者、易位型三体患儿，即产生患儿的风险为 33.3%。但实际风险较低，其再发风险可根据经验估计，这与双亲哪一方为携带者有关。Dq21q 易位携带者若是母亲，生育患儿的风险为 10%~15%；如为父亲，则风险为 5% 或更小。21q22q 易位的情况与之大体相同，但易位染色体由父方传递的百分比比 D/G 易位多，风险率在 10% 以下。21q21q 易位携带者虽不常见，但尤为

笔记

重要，因为其只能产生三体或单体的合子，即不可能有正常表型的胎儿；因单体不能存活，故此种易位型携带者的后代将 100% 为三体型患儿，不宜生育。从上述几种易位型携带者子代再发风险率看，均明显高于典型的三体型，尤其是 21q21q 携带者。因此，检出平衡易位携带者的双亲具有重要意义。

第四节 性染色体病

性染色体病（sex chromosomal disease）指性染色体 X 或 Y 发生数目或结构异常所引起的疾病。性染色体虽然只有 1 对，但性染色体病约占染色体病的 1/3；新生儿中性染色体病的发病率列于表 13-8，总发病率为 1/500。性染色体病的表型与性染色体有关，一般而言，因 X 染色体失活、Y 染色体外显基因少，使性染色体不平衡的临床表现减少到最低限度，故没有常染色体病严重。除 Turner 综合征（45，X）及个别患者外，大多在婴儿期无明显临床表现，要到青春期因第二性征发育障碍或异常才就诊。

表 13-8 性染色体异常发病率

性别	疾病	核型	近似发病率
男	Klinefelter 综合征	47，XXY	1/1000
		48，XXXY	1/25 000
		其他（48，XXYY、49，XXXYY、嵌合型）	1/10 000
	XYY 综合征	47，XYY	1/1000
	其他 X 或 Y 异常		1/1500
	XX 男性	46，XX	1/20 000
总计			1/400
女	Turner 综合征	45，X	1/10 000
		46，X，i（Xq）	1/50 000
		其他（缺失，嵌合）	1/15 000
	X 三体综合征	47，XXX	1/1000
	其他 X 异常		1/3000
	XY 女性	46，XY	1/20 000
	雄激素不敏感综合征	46，XY	1/20 000
总计			1/650

一、性染色体的数目异常

（一）Klinefelter 综合征

Klinefelter 综合征（Klinefelter syndrome）由 Klinefelter 等于 1942 年首先报道，也称先天性睾丸发育不全。1956 年 Bradbury 等证实患者体细胞间期有一个 X 染色质（或 Barr 小体），1959 年 Jacob 等发现其核型为 47，XXY，故本病亦称为 XXY 综合征。

1. 发生率 本病发生率相当高，在男性新生儿中占 1/1000~2/1000，在身高 180cm 以上的男性中占 1/260，在精神病患者或刑事收容所中占 1/100，在不育的男性中占 1/10。

2. 临床表现 以身材高、睾丸小、第二性征发育不良、不育为特征。患者四肢修长、身材高、胡须阴毛稀少、成年后体表脂肪堆积似女性；音调较高，喉结不明显；约 25% 病例有乳房发

笔记

育，皮肤细嫩；外阴多数正常无畸形，6% 病例伴尿道下裂或隐睾。新生儿期睾丸大小正常，但至青春期时睾丸小而硬，体积为正常人的 1/3；睾丸精曲小管基膜增厚，呈玻璃样变性，无精子。典型病例的血浆睾酮仅为正常人的一半；个别患者睾酮正常，血中雌激素增多。少数患者可伴骨髓异常、先天性心脏病，智能正常或有轻度低下。一些患者有精神异常或精神分裂症倾向。就不同核型患者临床表现分析，个别嵌合型患者可有生育；X 染色体数目越多，性征和智力发育障碍愈严重，伴有的体格异常更多。此外，患者易患糖尿病、甲状腺疾病、哮喘和乳腺癌。

3. 核型与遗传学　80%~90% 的病例为 47，XXY；约 10%~15% 为嵌合型，常见的有 46，XY/47，XXY、46，XY/48，XXXY 等；此外还有 48，XXXY、49，XXXXY、48，XXYY 等。嵌合型患者中若 46，XY 的正常细胞比例大时临床表现轻，可有生育力。本病额外的染色体由细胞分裂时染色体的不分离产生，约 1/2 病例来自父方第一次减数分裂不分离，1/3 来自母方的第一次减数分裂，余为母方的第二次减数分裂或合子的有丝分裂不分离，母亲年龄在母方第一次减数分裂时发生染色体不分离的病例中是增加的，但其余可能与母亲年龄无关。

（二）XYY 综合征

本病在男女中的发生率为 1/900。核型为 47，XYY，额外的 Y 染色体肯定来自父方精子形成过程中第二次减数分裂时发生 Y 染色体的不分离。XYY 男性的表型一般正常，患者身材高大，常超过 180cm，偶尔可见尿道下裂，隐睾，睾丸发育不全并有生精过程障碍和生育力下降；但大多数男性可以生育，个别患者生育 XYY 的子代，然大多生育正常子代。

（三）多 X 综合征

本病发生率在新生女婴中为 1/1000。X 三体女性可无明显异常，约 70% 病例的青春期第二性征发育正常，并可生育；另外 30% 患者的卵巢功能低下，原发或继发闭经，过早绝经，乳房发育不良；1/3 患者可伴先天畸形，如先天性心脏病、髋脱位；部分可有精神缺陷。约 2/3 患者智力稍低。X 染色体越多，智力发育越迟缓，畸形亦越多见。核型多数为 47，XXX，少数为 46，XX/47，XXX，极少数为 48，XXXX、49，XXXXX。体细胞间期核内 X 小体数目增多，额外的 X 染色体，几乎都来自母方减数分裂的不分离，且主要在第一次，母亲年龄增高的影响见于来自母方第一次减数分裂不分离的病例。

（四）Turner 综合征

Turner 综合征（Turner syndrome）由 Turner 于 1938 年首先报道，也称为女性先天性性腺发育不全或先天性卵巢发育不全综合征，又称 45，X 综合征。1954 年 Polani 证实患者细胞核 X 染色质阴性；1959 年 Ford 发现其核型为 45，X。

1. 发生率　在新生女婴中约为 1/5000，但在自发流产胎儿中可高达 18%~20%，本病在怀孕胎儿中占 1.4%，其中 99% 流产，即在宫内不易存活。

2. 临床表现　典型患者以性发育幼稚、身材矮小（120~140cm 左右）、肘外翻为特征。患者出生体重轻，新生儿期脚背有淋巴样肿，十分特殊；面容：内眦赘皮，上睑下垂，小颌；后发际低，约 50% 有蹼颈，乳间距宽，第四、五掌骨短，皮肤色素痣增多，性腺为纤维条索状，无滤泡、子宫，外生殖器及乳房幼稚型。此外，约 1/2 患者有主动脉狭窄和马蹄肾等畸形。患者常因身材矮小或原发闭经就诊。智力可正常，但低于同胞，或轻度障碍。

3. 核型和遗传学　约 55% 病例为 45，X，还有各种嵌合型和结构异常的核型，最常见的嵌合型为 45，X/46，XX，结构异常为 46，X，i（Xq）。嵌合型的临床表现较轻，轻者有可能有生育力，而有 Y 染色体的嵌合型可表现出男性化的特征；身材矮小和其他 Turner 体征主要是由 X 短臂单体性决定的；但卵巢发育不全和不育则更多与长臂单体性有关。

本病的单个 X 染色体大多来母亲，也即约 75% 的染色体丢失发生在父方，约 10% 的丢失发生在合子后卵裂早期。

4. 预后及治疗　除少数患者由于严重畸形在新生儿期死亡外，一般均能存活。青春期用

笔记

女性激素治疗可以促进第二性征和生殖器官的发育,月经来潮,改善患者的心理状态,但不能促进长高和解决生育问题。

二、X染色体的结构异常

常见的X染色体结构异常有各种缺失、易位和等臂染色体,临床表现多样,主要取决于涉及染色体上的哪些区段异常。

(一) X短臂缺失(XXp-)

Xp远端缺失患者有诸如身材矮小等Turner综合征的特征,但性腺功能正常。Xp缺失如包括整个短臂,则患者既有Turner综合征的体征,又有性腺发育不全。有研究显示Xp11片段对卵巢的发育具有重要作用,此片段缺失会引起不孕。X染色体长臂等臂染色体[X,i(Xq)]的临床表现与此类似,因为也缺失了整个短臂。

(二) X长臂缺失(XXq-)

缺失在q22远端以远者,一般仅有性腺发育不全,原发闭经,不孕,而无其他诸如身材矮小等Turner综合征体征。缺失范围较大,包括长臂近端者,除性腺发育不全外,一些患者还有其他体征。X染色体短臂等臂染色体[X,i(Xp)]与此类似。Xq中间缺失累及q13-q26者性腺功能正常,但有其他体征,可见中段缺失与Turner体征出现有关。

通常部分缺失、形成环状或等臂染色体的X染色体均选择性地失活,从而保证有一条正常的X染色体。

三、染色体正常的性发育异常

这类患者可由基因突变所致,虽然染色体正常,但染色体检查可确定核型,有助于诊断。

(一) 真两性畸形

患者既有睾丸又有卵巢,内外生殖器间性,第二性征发育异常。核型:约57%为46,XX,12%为46,XY,5%为46,XX/46,XY,余为各种染色体异常。

(二) 假两性畸形

1. 女性假两性畸形 核型为46,XX。性腺为卵巢,内外生殖器呈间性,第二性征发育有男性化倾向。常见有先天性肾上腺增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH),呈AR遗传,基因定位于6p21.3,其中以21羟化酶缺陷为多见,其次为11羟化酶缺陷,部分患者还伴有水盐代谢紊乱。

2. 男性假两性畸形 核型为46,XY。性腺为睾丸,内外生殖器呈间性,第二性征异常。部分有女性化表型。

(1)雄激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS)为雄激素受体基因突变,呈XR遗传,患者外表可完全女性化或呈间性。

(2)雄激素合成障碍呈AR遗传,有20,22碳链酶系、17羟化酶、3β-羟脱氧酶、17,20碳链酶、17β-还原酶及5α-还原酶缺陷。前3种酶缺陷影响皮质激素合成,也属先天性肾上腺皮质增生症,并伴水盐代谢紊乱。

(3)Smith-Lemili-Opitz综合征为胆固醇合成酶缺陷,呈AR遗传,基因定位于11q12.13。男性患者有隐睾、鼻短、鼻孔向前、腭裂、多指、骨骼异常、幽门狭窄等。

(三) XX男性综合征

约2/3病例中可检出SRY基因,临床表现类似Klinefelter综合征(47,XXY)。

(四) XY女性

约15%病例检出有SRY基因的突变,性腺呈条索状,外生殖器呈女性,第二性征不发育,体型瘦长,或高大丰满、乳房不发育,原发闭经。

笔记

第五节 染色体异常携带者

染色体异常携带者是指带有染色体结构异常，但染色体物质的总量基本上仍为二倍体的表型正常个体，也即表型正常的平衡的染色体结构重排(rearragement)者。主要可分为易位、倒位两类，至今已记载1600余种，我国已记载有1200多种，几乎涉及每号染色体的每个区带。其共同的临床特征是在婚后引起不育、流产、死产、新生儿死亡、生育畸形和智力低下儿等。有些类型的携带者生育染色体异常患儿的可能性甚至高达100%。在不育与流产夫妇中，染色体异常携带者占3%~6%。根据广泛的群体调查，欧美携带者发生率为0.25%，即200对夫妇中就有一对夫妻的一方为携带者；我国的携带者发生率为0.47%，即106对夫妇中就有一方为携带者。因此，为了防止染色体病患儿的出生，检出携带者、进行产前诊断，在我国更具有重要意义。

一、易位携带者

（一）相互易位携带者

1. 非同源染色体相互易位 如果夫妇中的一方为某一非同源染色体间的相互易位携带者，如46，XX(XY)，t(2；5)(q21；q31)携带者，根据配子形成中同源染色体节段相互配对的特性，在第一次减数分裂中期将形成相互易位型的四射体(图13-4)，经过分离与交换，理论上至少将形成18种类型的配子。它们分别与正常的配子相结合，则可形成18种类型的合子(表13-9)，其中仅一种正常，一种为表型正常的平衡易位型携带者，其余16种均不正常。

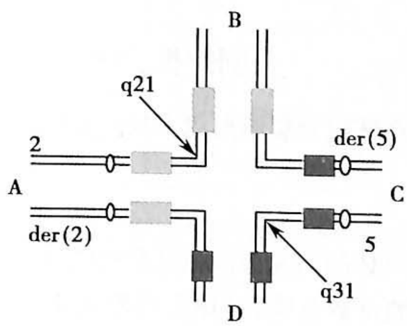


图13-4 相互易位染色体在减数分裂中期Ⅰ形成四射体图解

2. 同源染色体间的相互易位 按照分离定律，同源染色体间的相互易位不可能形成正常配子，也不能分娩正常的后代。但在配子形成的减数分裂中，却可形成易位圈，经过在易位圈中的奇数互换，可形成4种类型的配子，其中3种具有部分重复和缺失的染色体，一种为正常配子，即可形成正常的后代。因此，在遗传咨询中不能简单地根据分离比率劝止妊娠，而应建议在宫内诊断的监护下选择生育正常胎儿。

（二）罗氏易位携带者

1. 同源罗氏易位 如果夫妇中一方为同源染色体之间的罗氏易位携带者，如t(13q；13q)、t(14q；14q)、t(15q；15q)、t(21q；21q)、t(22q；22q)，其在配子形成中仅能产生两种类型的配子，其与正常配子相结合，则形成三体型和单体型的合子(图13-2)。

2. 非同源罗氏易位 夫妇中一方为非同源罗氏易位携带者时，其配子在形成过程中，根据染色体的同源节段相互配对的规律，一条易位的染色体和两条未易位的染色体配对，即三条染色体配对形成三价体，三价体不同的分离形式可形成6种不同的配子(图13-1)，受精后则形成6种合子，其中只有一种可发育为正常个体，一种为与亲代类似的携带者，其余4种均为染色体异常患者或流产胚胎。

笔记

表 13-9 相互易位携带者产生的 18 种配子及与正常配子受精后的合子类型

分离后配子类型		与正常配子受精后产生的合子类型
对位	AB CD	46,XX(XY)
	AD CB	46,XX(XY),-2,-5,+der(2),+der(5),t(2;5)(q21;q31)
邻位 1	AB CB	46,XX(XY),-5,+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	AD CD	46,XX(XY),-2,+der(2),t(2;5)(q21;q31)
邻位 2	AB AD	46,XX(XY),-5,+der(2),t(2;5)(q21;q31)
	CB CD	46,XX(XY),-2,+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	*AB AB	46,XX(XY),+2,-5
	*CD CD	46,XX(XY),-2,+5
	*CB CB	46,XX(XY),-2,-5,+2der(5),t(2;5)(q21;q31)
	*AD AD	46,XX(XY),-2,-5,+2der(2),t(2;5)(q21;q31)
3:1	AB CB CD	47,XX(XY),+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	AD	45,XX(XY),-2,-5,+der(2),t(2;5)(q21;q31)
	CB CD AD	47,XX(XY),-2,+der(2),+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	AB	45,XX(XY),-5
	CD AD AB	47,XX(XY),+der(2),t(2;5)(q21;q31)
	CB	45,XX(XY),-2,-5,+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	AD AB CB	47,XX(XY),-5,+der(2),+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	CD	45,XX(XY),-2

注:*着丝粒与互换点之间发生交换

二、倒位携带者

由于臂间倒位和臂内倒位在减数分裂中形成不同的染色体结构重排,故两者有不同的遗传效应及与之相应的临床表现。

(一)臂间倒位携带者

根据在配子形成中同源染色体的同源节段相互配对的规律,在第一次减数分裂中将形成特有的倒位圈,经过在倒位圈内的奇数互换,理论上将形成 4 种不同的配子(图 13-5),一种具有正常染色体,一种具有倒位染色体,其余两种均带有部分重复和缺失的染色体。由于这些异常染色体仅含一个着丝粒,属稳定性畸变,会干扰胚胎早期的有丝分裂,因此,其遗传效应主要决定于重复和缺失片段的长短及其所含基因的致死效应。一般来说,对曾报道过三体型或单体型活婴的 7、8、9、13、14、18、21、22 号和 X 染色体来说,其倒位片段越短,则重复和缺失的部分越长,配子和合子正常发育的可能性越小,临床上表现的婚后不育、月经期延长、早期流产以及死产的比例越高,而分娩出畸形儿的可能性却越低;若倒位片段越长,则重复和缺失的部分越短,其配子和合子正常发育的可能性越大,分娩出畸形胎儿的危险率越高。因而对后者必须加强宫内诊断,以防止染色体病患儿的出生。对其他染色体来说,除了倒位片段的长短以外,更重要的是应考虑重复和缺失片段上所携带的基因的致死效应。

(二)臂内倒位携带者

根据在配子形成中同源染色体的同源节段相互配对的规律,在第一次减数分裂中期将形成特有的倒位圈。倒位圈内发生的奇数互换,将形成 4 种不同的配子(图 13-6),一种含有正常染色体,一种含有倒位染色体,其余 2 种分别含有部分重复和缺失的无着丝粒片段或双着丝粒染色体。重复和缺失片段的大小及其所含基因的致死作用,使得半数配子的形成出现障碍,或产生半数畸形或无功能的配子,致使婚后多年不孕;同时,双着丝粒染色体和无着丝粒片段在有丝分裂中是一种不稳定性畸变,因为双着丝粒染色体在合子的早期分裂中形成染色体桥,这将

笔记

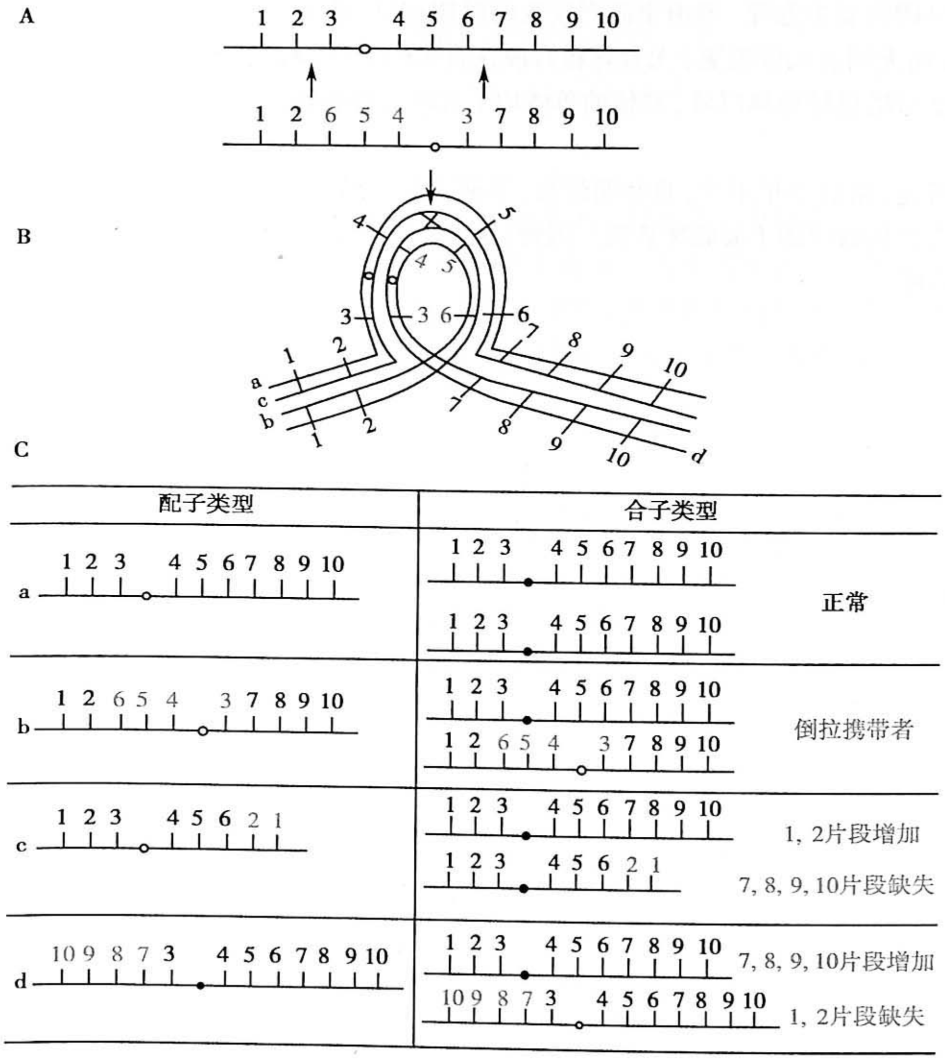


图 13-5 臂间倒位染色体在减数分裂时的遗传效应

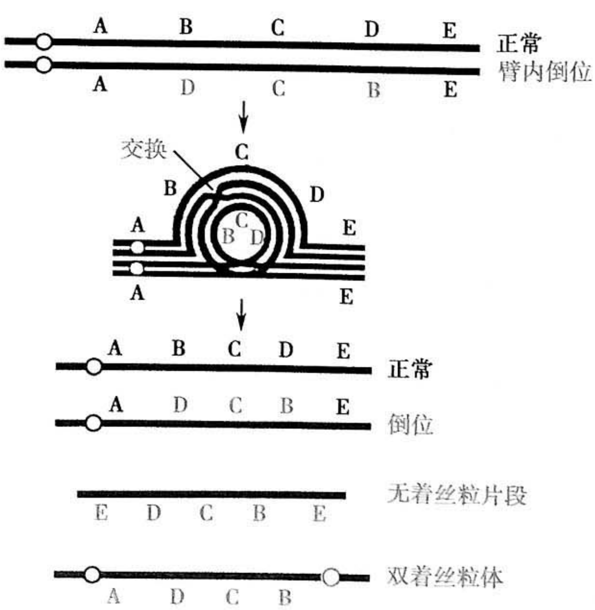


图 13-6 臂内倒位染色体在减数分裂时的遗传效应

笔记

使合子在早期卵裂中致死；但由于流产发生的时期过早，临床上往往仅可观察到月经期延长、多年不孕，而无明显的停经史；无着丝粒片段在合子卵裂中，将被丢失而造成单体型胚胎。除X、21和22号染色体单体以外，其他的单体均不可能发育成熟，常常在妊娠的头3个月内发生流产。

综上所述，婚后多年不孕，月经期延长，早期流产，分娩出倒位携带者或正常儿，都是臂内倒位携带者遗传效应的主要临床表现。因此，除21、22号和X染色体的倒位携带者外，一般可不作产前诊断。

（刘　雯）

第十四章　免疫缺陷

免疫系统是人体至关重要的系统，与许多疾病的发生有着直接或间接的关系。免疫系统的建立和完善决定于遗传物质的组成结构和后天发育的环境。免疫遗传学是免疫学和遗传学相互渗透发展起来的一门边缘学科，其主要目的是揭示免疫系统在识别自我与非自我过程中一系列免疫反应的遗传基础与遗传控制，对临床上疾病的诊断、预防及治疗具有重要的指导意义。

Immunogenetics

Each day, our bodies are confronted with a formidable series of invaders: viruses, bacteria, and many other disease-causing organisms whose goal is to overcome our natural defenses. These defenses, known collectively as the immune system, consist of a diverse collection of trillions of cells. The immune system must be able to cope with a multitude of invading microorganisms, and it must be able to distinguish "self" from "nonself" with a high degree of accuracy. As one might expect, the genetic basis of the immune system is complex. The study of the genetics of the immune system, known as immunogenetics, has benefited enormously from new developments in gene mapping and cloning. Most of the techniques(e.g., linkage analysis, positional cloning, DNA sequencing)have been used to study genes responsible for the immune response. Many new genes have been discovered, and their functions and interactions have been studied intensely.

第一节　红细胞抗原遗传与新生儿溶血症

一、红细胞抗原的遗传系统

1900 年，Landsteiner 首次发现了人类的 ABO 血型（OMIM：110300）。迄今为止，在人类中已经发现了 23 个红细胞抗原系统（表 14-1）。

表 14-1　23 个红细胞血型系统

编码	系统命名	系统符号	抗原数	基因命名	染色体定位
001	ABO	ABO	4	*ABO*	9q34.2
002	MNs	MNs	40	*GYPA*、*GYPB*、*GYPE*	4q28-q31
003	P	P1	1	*P1*	22q11.2-qter
004	Rh	Rh	45	*RHD*、*RHCE*	1p36.2-p34
005	Lutheran	LU	18	*LU*	19q12-q13
006	Kell	KEL	22	*KEL*	7q23
007	Lewis	LE	3	*FUT3*	19p13.3
008	Duffy	FY	6	*FY*	1q22-q23

笔记

续表

编码	系统命名	系统符号	抗原数	基因命名	染色体定位
009	Kidd	JK	3	*JK*	18q11-q12
010	Diego	DI	9	*AEI*	17q12-q21
011	Yt	YT	2	*ACHE*	7q22
012	Xg	XG	1	*XG*	Xp22.32
013	Scianna	SC	3	*SC*	1p36.2-p22.1
014	Dombrock	DO	5	*DO*	（未知）
015	Colton	CO	3	*AQP1*	7p14
016	Landsteiner-Wiener	LW	3	*LW*	19p13.2-cen
017	Chido/Rodgers	CH/RG	9	*C4A*、*C4B*	6p21.3
018	Hh	H	1	*FUT1*	19q13
019	Kx	KX	1	*KX*	Xp21.1
020	Gerbich	GE	7	*GYPC*	2q14-q21
021	Cromer	CROM	10	*DAF*	1q32
022	Knops	KN	5	*CR1*	1q32
023	Indian	IN	2	*CD44*	11p13

血型系统的抗原物质可用血清学方法予以检测。这些抗原由一个或数个紧密连锁的基因座编码。与临床关系最紧密的红细胞血型系统是 ABO 和 Rh 系统。

（一）ABO 血型系统

ABO 血型系统（OMIM：110300）是正常人血清中已知唯一存在天然抗体的血型系统。除红细胞外，许多其他组织细胞中（如淋巴细胞、血小板、内皮细胞和上皮细胞等）也存在该系统的抗原，故红细胞外的 ABO 系统又称组织血型（histo-blood group）抗原，它是输血和器官移植中重要的血型系统。此外，80% 的汉族个体的体液中（脑脊液除外）也存在 ABO 抗原物质，为分泌型 ABO 抗原。

ABO 抗原物质由三组基因（I^A-I^B-i、H-h 和 Se-se）所编码，I^A-I^B-i 位于 9q34.1-q34.2，与腺苷激酶基因连锁，H-h 与 Se-se 紧密连锁，位于 19 号染色体上。

I^A 基因的编码产物为 N- 乙酰半乳糖胺转移酶，该酶的作用是将 N- 乙酰半乳糖胺转移到 H 抗原上形成 A 抗原；I^B 基因的编码产物为 D- 半乳糖转移酶，该酶的作用是将 D- 半乳糖转移到 H 抗原上形成 B 抗原。I^A、I^B 均为显性基因，而 i 基因则为隐性基因（无编码产物）。I^A/I^B 基因型的个体表现出共显性，既有 A 抗原，也有 B 抗原，形成 AB 型血型。i/i 基因型的个体既无 A 抗原，也无 B 抗原，形成 O 型血型。I^A/I^A 和 I^A/i 形成 A 型血型；I^B/I^B 和 I^B/i 形成 B 型血型。

H 基因的编码产物为 L- 岩藻糖转移酶，该酶的作用是将 L- 岩藻糖转移到前体物质（precussor substances，PS）上形成 H 抗原（图 14-1）。

Se 基因的产物也是 L- 岩藻糖转移酶，功能与 *H* 基因相同，但其主要在分泌腺中发挥作用，它决定了个体是否为分泌型个体。*Se/Se*、*Se/se* 基因型的个体为分泌型；*se/se* 基因型的个体为非分泌型。

1952 年，在印度孟买发现了一个特殊的血型家系，O 型个体与 A 型血的人婚配后生有 AB 型子女。研究发现，这种 O 型个体中 H 抗原是阴性的，*H* 基因突变为无效的 *h* 基因，不能产生 H 抗原。尽管这样的个体可能含有 I^A 或 / 和 I^B 基因，但不能产生 A 抗原或 / 和 B 抗原，但其 I^A 或 / 和 I^B 基因可以遗传给下一代。这种特殊的 O 型称为孟买型（Bombay phenotype），用 Oh 表示。

常规 ABO 血型的检测主要应用血清学方法，即利用已知抗体检测抗原或已知抗原检测抗体。近年来利用分子生物学技术能直接确定一个个体的 ABO 血型的基因型。

笔记

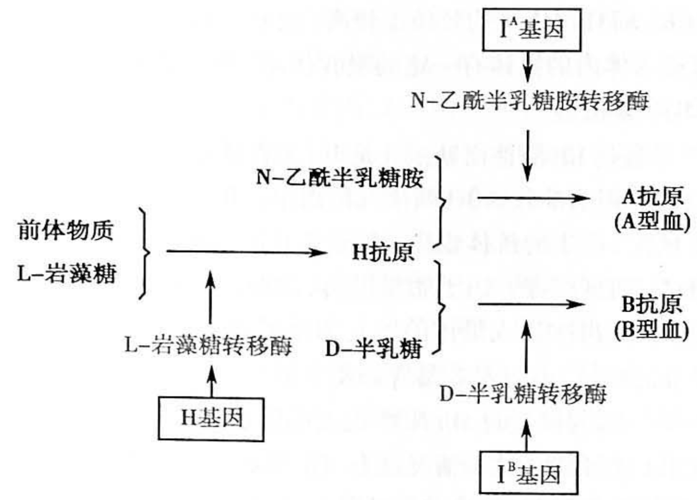


图 14-1 ABO 血型系统抗原合成途径示意图

（二）Rh 血型系统

1940 年 Landsteiner 和 Wiener 发现，以恒河猴(*macaque*)红细胞免疫家兔，家兔的抗血清能够凝集约 85% 的白种人红细胞。由此可将人群划分为 Rh 阳性(凝集者)和 Rh 阴性(不凝集者)两大类。与此相关的血型系统称为 Rh 血型系统(OMIM：111680)。Rh 阳性者红细胞表面含有 Rh 抗原，Rh 阴性者红细胞表面不含有 Rh 抗原，但体内也不含 Rh 天然抗体。Rh 阴性个体经 Rh 阳性红细胞致敏后可产生抗体。我国 Rh 阴性者的比例不到 1%，故民间俗称“熊猫血”。

编码 Rh 抗原的基因位于 1p36.2-p34，包括 2 个紧密连锁的结构基因：*RHD* 和 *RHCE*。*RHD* 编码 D/d 抗原，*RHCE* 编码 C/c 和 E/e 抗原。理论上在人群中应该有 6 种抗原，即 C、c、D、d、E 和 e，但 d 抗原始终未被发现。研究表明 *d* 基因实际上是 *D* 基因的突变或缺失，为无效基因。在发现的 5 种抗原中，D 的抗原性最强，其次为 E、C、c、e。D 抗原为 Rh 血型系统的主要抗原，决定人类红细胞为 Rh 阳性和 Rh 阴性。红细胞表面有 D 抗原的为 Rh 阳性个体(基因型定为 DD 或 Dd)，既有 *RHD* 基因，也有 *RHCE* 基因；红细胞表面无 D 抗原的为 Rh 阴性个体，仅有 *RHCE* 基因(基因型定为 dd)。这些抗原均按共显性方式遗传。

二、新生儿溶血症

新生儿溶血症(hemolytic disease of the newborn)或称胎儿有核细胞增多症(erythroblastosis fetalis)，系由胎母红细胞抗原不相容所致。在妊娠 2 个月时，5%~10% 孕妇外周血中可以找到胎儿红细胞；妊娠 7~9 个月时，可达到 10%~20%，其数量在 0.1~30ml 不等。进入母体的胎儿细胞有可能作为异物引起免疫应答反应，使母体产生免疫性不完全抗体 IgG，并可通过胎盘屏障进入胎儿循环，导致对胎儿红细胞的大量破坏，引起胎儿或新生儿的免疫性溶血。新生儿溶血症的症状大多数比较轻，并且出生时无明显贫血，几天后出现贫血和黄疸，少数病例可导致死胎、流产或早产；或出生后即表现出贫血、水肿、肝脾肿大、腹水、心脏扩大，死亡率较高，幸存者常有神经系统和运动能力发育障碍。

在所有红细胞血型系统中，ABO 血型不和所导致的新生儿溶血症最为常见，约占 85%；其次为 Rh 血型系统，约占 14.5%，其他血型系统则极少。

（一）ABO 血型不相容溶血症

理论上，任何母婴 ABO 血型不和均可引起溶血，但实际上，ABO 溶血症好发于 O 型母亲所生的 A 型婴儿，B 型婴儿次之。之所以好发于 A 型婴儿是由于 A 抗原的抗原性大于 B 抗原。虽然母体中抗 A 和抗 B 抗体均为 IgM，一般不能通过胎盘屏障进入胎儿体内，但也有人能够产生 IgG 型抗 A 和抗 B 抗体，它们能够进入胎儿体内。具有 IgG 型抗 A 和抗 B 抗体的 O 型母亲比 A

笔记

型或B型母亲明显为多，而且抗体平均效价也较高，故O型母亲好发。胎儿体内的血清和组织中A抗原和B抗原对进入体内的抗体有一定的吸收作用，在一定程度上降低了溶血病的发生。

（二）Rh血型不相容溶血症

Rh溶血病好发于母亲是Rh阴性而新生儿是Rh阳性的新生儿中，由于我国Rh阴性个体很少，所以发病比例并不高，但病症较ABO新生儿溶血重。Rh溶血病很少发生于第一胎，因为进入母体的胎儿细胞数量少，产生的抗体也少，不至于引起胎儿或新生儿溶血。在第一次分娩时（或自然流产、人工流产、剖宫产等），由于胎盘损伤、渗血，可有一定数量的胎儿细胞进入母体，使其致敏。当再次妊娠时，再次进入母体的胎儿细胞虽然数量不多，但由于是“再次免疫”，几天之内就可以产生足够的抗体，并且是容易穿透胎盘的IgG型抗体，因而造成胎儿溶血。

如果母亲在妊娠第一胎前接受过Rh阳性血液的输血，或当年母亲本人出生时，有其母亲Rh阳性血液进入，使其已经致敏，这种情况就有可能导致第一胎胎儿溶血。生过Rh溶血病患儿的母亲，再次妊娠时是否会再发，取决于胎儿父亲是否为Rh阳性纯合子，如是纯合子则以后每胎都不能幸免；如是杂合子则有1/2再发风险。

Rh溶血病的病症较重，常导致胎儿宫内死亡或新生儿黄疸。为了防止Rh溶血病的发生，可在第一胎出生后72小时内给予母亲抗D血清制剂注射，以破坏母体内的胎儿细胞，再次妊娠到29周时，再次注射抗D血清制剂，可有效地防止Rh溶血病。对Rh阴性个体的各种原因流产、宫外孕以及输过Rh阳性血液者，也应该注射抗D血清制剂。

第二节 HLA系统与医学

人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)又称为主要组织相容性抗原，它分布在所有有核细胞表面，由于这类抗原首先在白细胞上发现，所以被称为白细胞抗原，这类抗原决定着机体的组织相容性，对排斥应答起着决定性作用。编码这类抗原的基因群称为主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)，在人类称为HLA复合体，或称HLA系统。该领域的研究发展十分迅速，为许多疾病特别是自身免疫性疾病、肿瘤、感染性疾病的预防、诊断和治疗提供帮助。

HLA复合体是人类中最复杂、最富有多态性的遗传系统。1999年10月，HLA的全基因组DNA序列被测定公布。HLA复合体位于6p21.31，全长3600kb，已经确定的基因位点有224个，其中128个为功能型基因，其余为假基因。HLA复合体具有以下几个特点：①是免疫功能相关基因最集中、最多的一个区域，128个功能性基因中39.8%具有免疫功能；②是基因密度最高的一个区域，平均每16kb就有一个基因；③是最富有多态性的一个区域，因此也是一个理想的遗传标记区域，但高度多态性为在器官移植中选择合适的供体带来了困难；④是与疾病关联最为密切的一个区域。

一、HLA系统的结构和组成

HLA系统共分三个基因区：Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类，其排列顺序见图14-2。

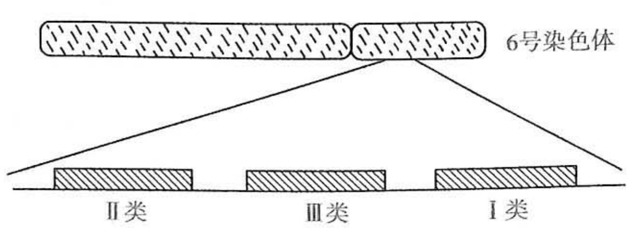


图14-2 HLA基因群的基因结构

笔记

①Ⅰ类（ClassⅠ）基因又分为 *HLA-A*、*HLA-B*、*HLA-C*、*HLA-E*、*HLA-G* 和 *HLA-F* 等，Ⅰ类基因的产物存在于几乎所有的有核细胞表面。②Ⅱ类（ClassⅡ）基因包括 3 个亚区：*HLA-DR*、*HLA-DQ* 和 *HLA-DP* 以及 *HLA-DOB*、*HLA-DNA* 等基因，*HLA-DR* 亚区包括 *HLA-DRA*、*-DRB1*、*-DRB2*、*-DRB3*、*-DRB4* 和 *-DRB5*，*HLA-DQ* 亚区包括 *HLA-DQA1*、*-DQB1*、*-DQA2* 和 *-DQB2*，*HLA-DP* 亚区包括 *HLA-DPA1*、*-DPB1*、*-DPA2* 和 *DPB2*。其中有些基因（*HLA-DRB2*、*-DQA2*、*-DQB2*、*-DPA2* 和 *-DPB2*）是假基因，有些基因尚不知是否有表达或表达极低。Ⅱ类基因的产物主要存在于抗原呈递细胞（antigen-presenting cell，APC）如 B 细胞和巨噬细胞，树突状细胞（dendritic cell）和活化 T 细胞也有表达。③Ⅲ类（ClassⅢ）基因位于Ⅱ类基因和Ⅰ类基因之间，由多种类型的基因组成，主要是与补体有关的 *C4A*、*C4B*、*Bf*、*C2* 等基因以及 21- 羟化酶（*CYP21*）基因、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，*TNF*）基因、热激蛋白（heat shock protein，*HSP70*）基因和转录物基因 *B144*、*BAT1~BAT9*、*G1*、*G4*、*G6*、*G7*、*G8* 等，是人类基因组中基因密度最大的区域。有人建议将在应激反应、炎症或感染的不同方面可能起重要作用的 *TNF* 基因家族、*B144*、*1C7*、*AIF-1*、*NFKBIL1*、*SKI2W*、*BAT1* 和 *MIC* 基因家族定义为Ⅳ类基因。

二、HLA 与疾病的关联

关联（association）是两个遗传性状在群体中实际同时出现的频率高于随机同时出现的频率的现象。在进行关联分析时，可通过在群体中比较患者与正常人某些特定等位基因及其产物的频率来进行。关联程度用相对风险率（relative risk，RR）表示（Woolf 公式，其中 P：病人数；C：对照人数；+：具有某等位基因；-：无某等位基因）：$RR=(P^{+}\times C^{-})/(P^{-}\times C^{+})$

HLA 系统是第一个被发现与疾病有明确关联的遗传系统。自 20 世纪 60 年代后期，国际开展了大量研究工作，对 500 多种疾病进行了分析，已发现有 70 多种疾病与 HLA 系统有关联，表 14-2 列举了一些与 HLA 关联的疾病。

表 14-2　HLA 与某些疾病的关联

疾病	HLA 分子	患者频率（%）	对照频率（%）	相对风险率（%）
强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）	B27	>95	9	>150
Reiter 病	B27	>85	9	>40
急性前葡萄膜炎（acute anterior uveitits）	B27	68	9	>20
亚急性甲状腺炎（subacute thyroiditis）	B35	70	14	14
银屑病（psoriaisis vulgaris）	CW6	87	33	7
发作性睡眠（narcolepsy）	DQ6	>95	33	>38
突眼性甲状腺肿（Grave disease）	DR3	65	27	4
重症肌无力（myasthenia gravis）	DR3	50	27	2
Addison 病	DR3	69	27	5
类风湿关节炎（rheumatoid arthritis）	DR4	81	33	9
乳糜泻（celiac disease）	DQ2	99	28	>250
多发性硬化（multiple sclerosis）	DR2，DQ6	86	33	12
1 型糖尿病	DQ8	81	23	14
	DQ6	<1	33	0.02

近年来对 HLA 系统与疾病关联的研究已从单一基因扩展到整个 HLA 复合体中的某一段。实践证明，这种关联研究可能比单个基因型 - 表型研究更有意义。例如，北美白种人 DR4 和 B62 抗原携带者患类风湿关节炎的 RR 值分别为 5.0 和 2.5，而 B62-Bf-C4A-C4B-DR4 携带者的

笔记

RR 值为 16.1，大大高于 DR4 和 B62 的 RR 值之和。据推测，某些疾病的易感基因可能不是单一座位的等位基因，而可能是多个基因座等位基因组成的基因群，因此联合研究可能会在寻找疾病易感性基因中提供更有价值的信息。

HLA 抗原在多数情况下可能并不是病因，而仅是一种遗传标志，它与种族或民族、群体有关，在研究其与疾病关联时，必须考虑这个因素。HLA 与疾病关联的机制目前还不清楚，可能的机制有：①分子模拟学说：HLA 分子可能与某种病原体分子结构上有相似之处，使机体不能对病原体产生有效的免疫应答，或者在对病原体的免疫应答中同时损害了机体自身。如 AS 患者细胞表面 B27 抗原与肺炎菌的成分有一段共同的氨基酸序列。②受体学说：HLA 抗原可能作为病原体的受体，二者结合导致机体损伤；或者与膜受体相似而竞争性结合激素。③连锁不平衡学说：真正的疾病易感性基因并不是 HLA 基因，而仅是作为可供检出的遗传标记的 HLA 基因与真正的易感性基因紧密连锁。④自身抗原提呈学说：HLA-Ⅱ类分子在结合并提呈抗原到反应性 T 细胞的过程中，Ⅱ类抗原表达过少或过多，不同亚区的 α 链和 β 链发生错配，形成新的抗原性，产生了自身组织的损伤。⑤免疫耐受学说：人体内存在某物质的耐受性片段，此片段为 HLA 分子递呈以后，机体免疫系统便对该物质建立免疫耐受，与某些疾病相关的保护性 HLA 基因产物与该耐受性片段的亲和力高，而易感 HLA 基因产物与该片段的亲和力较低。

三、HLA 抗原与器官移植

器官移植是临床上重要的治疗手段，而器官移植所面临的最大难题之一是排斥反应。当供体和受体之间存在抗原差异时，受体的免疫系统就能够识别异己而引发强弱不等的排斥，这种过程称为组织不相容性(histoincompatibility)。在排斥反应中，HLA 系统起着最重要的作用，其次红细胞血型也发挥了重要作用。由于 HLA 的高度多态性，决定了不同个体间差异的多样性，故在人群中，特别是无血缘关系的人群中，找到 HLA 相同的概率非常低，因而在进行器官移植前，供体必须进行严格的组织配型，使受体和供体之间的 HLA 尽可能地相近，最大限度地减少排斥反应。

处于同一条染色体上连锁基因群称为单倍型(haplotype)。由于 HLA 基因的紧密连锁，使得每个 HLA 单体型能够完整的遗传给下一代，故子代总是得到一条父亲的单体型和一条母亲的单体型，因而亲子之间一定共有一条单体型，即 HLA 半相同。同胞之间的 HLA 相似性存在三种情况：完全相同、半相同和完全不同。如果以 ab 代表父亲的两个单体型；cd 代表母亲的两个单体型，子代就可能有 ac、ad、bc、bd 四种基因型，每种基因型的机会各为 1/4，因而同胞之间 HLA 完全相同的机会为 1/4；完全不同的机会也为 1/4；半相同的机会为 1/2(图 14-3)。当然，这里是假定 a、b、c、d 4 种单体型中的基因完全不相同，如果父母单体型中有部分相同的 HLA 基因，上述的 1/2、1/4 数字就应修订。也不会出现“完全不相同”。上述遗传分析为在器官移植中

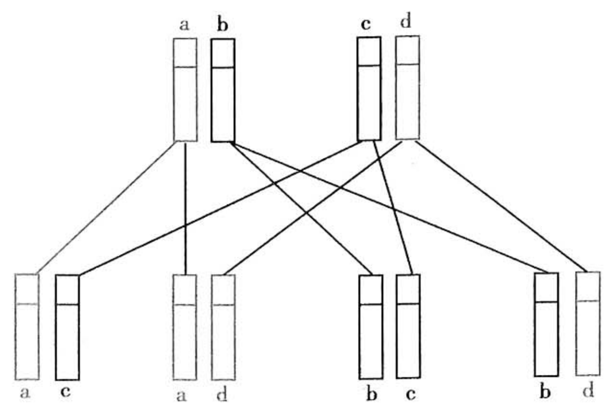


图 14-3 HLA 单体型遗传示意图

寻找 HLA 相同个体提供了范围。由于在遗传过程中是以单倍体为单位的，所以在实践中只需检测到数个位点的基因相同，即可认定单体型相同。这一点与非血缘关系的供体不同。

HLA 单体型的分析告诉人们在进行器官移植时，首先应该在同胞中寻找 HLA 抗原完全相同的供体，如果是同卵双生子，理论上 HLA 完全相同，移植成功率为 100%；其次在同胞中寻找 1/2 相同者，或取其父母，因为肯定为 1/2 相同。在近亲婚配的家系中也会有较多的机会找到 HLA 相近的供体。

由于 ABO 血型抗原不仅存在于红细胞表面，同时也存在于其他组织细胞上，因此进行器官移植配型时，ABO 血型相容也是首要条件，其配型的原理与方法与输血相同。

第三节　遗传性免疫缺陷病

免疫系统是人体的主要防御系统，其结构和功能相当复杂，免疫反应涉及 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞之间错综复杂的联系以及它们的产物，一旦某一环节发生障碍，就会出现不同类型的免疫缺陷（immunodeficiency），因遗传因素而导致的免疫缺陷称为遗传性免疫缺陷病。主要有以下几种类型：①细胞免疫缺陷，如遗传性胸腺发育不全而导致 T 细胞缺陷；② B 细胞缺陷，导致免疫球蛋白异常而造成体液免疫缺陷；③颗粒白细胞（如吞噬白细胞）缺陷而引起的综合征；④补体缺陷。

一、遗传性无丙种球蛋白血症

1952 年，Bruton 报道了第一例无丙种球蛋白血症（agammaglobulinemia，OMIM：300300）。本病的特征是血循环中缺乏 B 细胞和 γ 球蛋白，较常见于男性新生儿，患儿出生 6 个月后开始出现症状，如反复感染，包括肺炎、支气管炎、脑膜炎、败血症等。本病表现为 X 连锁隐性遗传，致病基因位于 Xq21.3-q22。该基因所编码的蛋白为酪氨酸蛋白激酶。本病的发生是由于 B 细胞成熟受阻，体内 Ig 水平极低。由于出生时新生儿体内存留有母亲的 Ig，所以暂时不表现病症。随着年龄增长，母亲的 Ig 日益减少而本身又不能有效地合成新的 Ig，所以到 6 个月时开始出现病症。该病可以通过定期注射无丙种球蛋白进行治疗。

除遗传性无丙种球蛋白血症外，临床上还可以见到其他抗体缺陷患者，如 IgA 缺陷，该病的遗传方式为常染色体隐性遗传，发生率为 1/600~1/800。大部分患者无明显症状，少部分患者伴有呼吸道、肠胃道、泌尿道的细菌或病毒感染，消化不良，50% 患者血清中出现抗食物蛋白抗体。

二、严重联合免疫缺陷病

严重联合免疫缺陷病（severe combined immunodeficiency，SCID）（OMIM：300400）是 T 细胞和 B 细胞均缺乏或功能缺陷所导致的一类疾病，临床表现及发病机制复杂多样。一般该病患儿出生后 6 个月即出现病症，由于体液免疫和细胞免疫几乎完全缺乏，患儿表现出发育障碍，易患严重感染，特别是皮肤和黏膜的念珠菌病以及病毒、真菌、条件致病菌和肺囊虫感染，患儿多夭折。该类疾病的发病率为 1/50 万 ~1/10 万，95% 为男孩。按照发病机制的不同，严重联合免疫缺陷病可分为 4 种。

（一）X 连锁隐性遗传 SCID

SCID 中最常见的一种，约占 SCID 患者的 50%，发病机制为 IL2、IL4、IL7、IL9、IL15 受体的 γ 链突变，引起 T 细胞和 NK 细胞早期分化受阻。γ 链的编码基因位于 X 染色体上，是受体传导信号的主要成分。由于上述受体在 T、B 细胞和 NK 细胞增殖分化过程中的重要作用，因此他们的受体变化必然引起体液免疫和细胞免疫的严重异常。目前已知 X 连锁 SCID 的突变包括点突

笔记

变、缺失、插入、移码突变、剪接缺陷等。由于突变的部位不同，或γ链功能丧失，或仅仅减弱，导致严重程度不等的临床表现。

(二) 常染色体隐性遗传 SCID

最常见的是腺苷脱氨酶(ADA)缺陷症，占 SCID 病例 20%。ADA 是一种嘌呤降解酶，使腺苷脱去氨基产生肌苷。ADA 缺乏可导致体内脱氧腺苷水平升高，脱氧腺苷逐渐磷酸化形成三磷酸脱氧腺苷。细胞内大量脱氧腺苷及其代谢产物的蓄积，对细胞具有毒性，干扰 DNA 合成中所必需的核糖核酸还原酶的作用。ADA 存在于所有组织细胞内，但是 ADA 缺陷引起明显病理改变的仅涉及少数组织，主要是淋巴细胞，还有骨生长停滞和神经功能损害、肾脏、肾上腺损害等，这可能是不同组织对毒性代谢产物易感性不同所致。由于 ADA 的缺乏，使 T、B 细胞发育不全和产生功能障碍，导致严重细胞、体液免疫缺陷。*ADA* 基因定位于 20q13，cDNA 长 1533bp，编码 362 个氨基酸。大多数 *ADA* 突变是无义突变。

(三) MHC 表达缺陷

包括 MHC-Ⅰ类、Ⅱ类分子表达缺陷。MHC-Ⅰ类分子缺陷是由于 *TAP1* 或 *TAP2* 突变引起，TAP1 和 TAP2 是转运用于装配 MHC-Ⅰ类分子多肽的蛋白，其缺陷使患儿 $CD8^+$ 细胞和 NK 细胞缺乏。MHC-Ⅱ类分子缺陷的发病机制复杂，与反式激活因子的缺陷有关。这种患者缺乏 $CD4^+$ 细胞，虽然 B 细胞数正常但血中无γ球蛋白。

(四) 其他类型的 SCID

SCID 患者也可由于淋巴细胞活化缺陷引起，包括 CD3T 细胞受体缺陷、细胞因子(如 IL2)产生缺陷或信号转导缺陷(如 *ZAP-70* 缺陷、*Jak-3* 基因突变)。另外，IL7 受体α链基因突变也可引起常染色体隐性遗传 SCID。

三、补 体 缺 陷

补体的激活与吞噬细胞的趋化、吞噬调理和炎症反应均相关，并且可以协助抗体发挥效应。补体缺陷的主要后果是机体对病原体的易感性增高。该病可以是单个补体成分缺乏，也可以是补体调控蛋白缺乏。大多数补体遗传缺陷属常染色体隐性遗传，少数为常染色体显性遗传或 X 连锁遗传。

遗传性血管神经性水肿为常染色体显性遗传，为补体调节因子 C1INH(C1 抑制物)缺陷所致。C1INH 与活化的 C1r、C1s 结合，而使 C1 酯酶失活。遗传性 C1INH 缺陷者不能控制 C2 的裂解，产生过多的 C2a，使血管通透性增高，患者临床表现为反复发作的皮下组织和肠膜水肿，严重时引起会厌水肿可导致窒息死亡。

第四节 遗传性自身免疫病

自身免疫性疾病(autoimmune disease，AID)是由于正常免疫耐受功能受损导致免疫细胞及其成分对自身组织结构和功能的破坏，并出现一定临床表现的一类疾病，种类多达 40 多种，发病机制涉及多基因、多因素。尽管这一类疾病具有一些共性，如常呈慢性发作、多发于女性，血清中存在特异或非特异性自身抗体、激素或免疫抑制剂治疗有一定疗效，但其发病机制仍是众说纷纭，临床治疗效果不甚理想。近年来由于边缘学科及免疫学科本身的迅速发展，对自身免疫性疾病的研究也越来越深入。

一、自身免疫病的遗传基础

自身免疫病的分类可按自身抗原(即靶组织)的分布分为全身性(即非器官特异性)和局限性(即器官特异性)两类；或者按病程分为急性和慢性两类(表 14-3)。

笔记

表 14-3　自身免疫病的分类举例

	器官特异性	非器官特异性
急性	特发性血小板减少性紫癜 自身免疫性溶血性贫血	EB 病毒感染后出现的多种自身抗体
慢性	重症肌无力 甲状腺炎	类风湿关节炎 系统性红斑狼疮

已有大量动物实验及临床实验表明，自身免疫性疾病与某些基因是有关联的，包括 *HLA* 及非 *HLA* 基因。与 HLA 相关的最典型例子是强直性脊柱炎，该病与 *HLA B27* 的相关性几乎达 100%。再如自身免疫性甲状腺疾病患者的甲状腺上皮细胞、1 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞上都有 HLA-Ⅱ类抗原的表达。自身反应性 T_H 细胞能够识别这些靶细胞上的自身抗原和 HLA-Ⅱ类抗原，从而释放辅助因子辅助 B 细胞产生抗体，启动自身免疫过程。与此同时，激活的 T_H 细胞分泌大量的 γ 干扰素（IFN-γ），刺激更多的靶细胞表达Ⅱ类抗原，加重和延续了自身免疫应答，这种异常表达Ⅱ类抗原的靶细胞可看作为自身抗原的呈递细胞。

在非 HLA 中，除凋亡基因及与凋亡相关的 *Bcl* 基因外，其他基因与自身免疫性疾病的发生有一定关系。已有报道在人类中，糖尿病的易感基因在 *TNF* 基因与 *HLA-B* 之间，研究表明猩猩患糖尿病极少，比较猩猩与人的基因，猩猩在 *TNF* 基因与 *HLA-B* 之间缺失了长度约 130~160kb 的基因。这说明该区的某些基因参与了疾病的易感性。

自身免疫病常有家族遗传倾向性，在有自身免疫病家族史的人群中发病率较高。20 世纪 70 年代起，发现多种自身免疫病的发生率与一些 HLA 的检出率呈阳性关系，大多数 HLA 系统与自身免疫病的相关性表现在 HLA-B 或 DR 抗原上。这些资料不仅有助于了解遗传因素在自身免疫病发生中的意义，而且对于自身免疫病的诊断、预防和预后都有一定意义。

二、几种常见自身免疫病

（一）系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮（SLE，OMIM：152700）是非器官特异性自身免疫病中最典型的例子，累及多个组织器官，包括皮肤、关节、心血管、肾、肝等部位和血细胞。临床表现复杂多样，呈反复发作并进行性加重。该病患者体内出现的主要自身抗体是抗核抗体，如抗 DNA、组蛋白、RNA 和核仁的抗体。70%~80% SLE 患者血液中存在狼疮细胞，它是受损的白细胞在抗核抗体作用后发生破裂和溶解，形成游离的均匀小体，小体被单核细胞吞噬后即形成狼疮细胞。SLE 的确切病因尚不明，可能因为：①发生了持续而慢性的病毒感染，削弱了细胞的免疫功能。病毒感染一方面使机体产生抗病毒抗体，另一方面破坏组织细胞或改变组织细胞的抗原性，而使机体产生大量抗自身组织的抗体。②循环中的抗原 - 抗体复合物可能沉积在组织中及血管壁上，在补体的参与下造成多器官组织的损伤；另外某些药物的长期使用可以诱发 SLE 样综合征，但停药后往往可以恢复。

（二）重症肌无力

重症肌无力（OMIM：254200）是一种影响神经肌肉接头传递的自身免疫病。表现为骨骼肌易产生疲劳，经休息后有一定程度的恢复。该病的免疫学异常主要表现在两个方面：①胸腺病变，如增生、胸腺瘤等；② 2/3 患者血清 IgG 增高，少数抗核抗体阳性，多数病人抗乙酰胆碱受体抗体阳性。由于抗乙酰胆碱受体抗体阻断了神经肌肉接头处乙酰胆碱受体的功能，导致传递受阻。该病的确切病因不明，但表现出遗传倾向，在该病患者中 HLA-DR3 抗原的检出率较高。

（三）类风湿关节炎

类风湿关节炎（OMIM：180300）是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫性疾病。

笔记

其主要表现为:滑膜炎反复持久发作、关节内骨和软骨遭破坏,皮下结节、动脉炎等关节外系统的表现也很常见。RA的病因迄今不明,它是一种与细菌、病毒、性激素、遗传等因素密切相关的疾病。病毒因素中,EB病毒曾引起重视,在预先感染了EB病毒并显示有特异性抗体的患者中,证实了该抗体同时能识别EB病毒糖蛋白gp110和患者*HLA-DW4*分子中含QKRAA的肽段。1976年Stastny等证实,RA患者的*DW4*基因频率增高。随后,其他一些发现还证实了RA的易感性主要与编码DR4的基因相关。但也发现很大一部分RA发生在缺乏DR4的个体,尤其在以色列犹太人和美洲黑人中,DR4阴性的RA明显占优势。这些人群中,RA的易感性与DR1相关。目前认为,没有单一的HLA基因能完全解释RA的风险性。

三、自身免疫病的诊疗原则

自身免疫病的诊断要求符合以下几条标准:①体温条件下具有自身抗体,或细胞介导免疫的证据;②能够分离纯化器官特异性抗原;③在实验动物中产生针对该抗原的自身抗体;④在自身致敏动物中产生相似的病损。

检测循环自身抗体是诊断自身免疫病的常用方法,当患者的抗体水平高于健康者时,一般认为有诊断意义,但无自身抗体或抗体效价很低时,并不能排除自身免疫病。

有些自身免疫病是兼有细胞免疫机制或以细胞免疫机制为主,对于这些病则应用细胞免疫的各种检查方法进行诊断。有人运用RT-PCR分析TCR(T细胞抗原受体)V家族,发现在SLE患者中有大量的T细胞克隆堆积,推测此技术将来可以作为自身免疫性T细胞的检测手段。

自身免疫病的治疗还没有理想的手段。目前已有可供选择的方法,主要集中在以下几个方面。

(一)非特异性免疫治疗

该方法是目前唯一可行的治疗手段,但它无法区分生理性还是病理性的免疫应答,故只能作为急性发作期的治疗选择。例如,使用抗IL-2受体抗体(原型或免疫毒素或IL-2毒素结合物)清除表达IL-2受体的T细胞,它只清除活化的淋巴细胞,对非活化细胞无效。还可通过cyclosporine A等药物抑制细胞因子基因翻译(特别是*IL-2*基因翻译)来阻止了细胞活化,临床资料表明cyclosporine A确有疗效。另外通过对经T细胞特异性激酶、磷酸酶和G蛋白的信号转导机理的了解,可设计特异性抑制T细胞功能的药物。

(二)MHC阻断

自身免疫病的一个突出特点是患者某些HLA-Ⅱ类等位基因出现频率增高。在RA、天疱疮患者中,与自身免疫病正相关的等位基因和能与肽结合的HLA高变区具有共同的氨基酸残基。这种疾病相关HLA-Ⅱ类分子可能与自身抗原结合并提呈至T细胞,从而诱导和维持自身免疫病。因而阻断疾病相关HLA-Ⅱ类分子的抗原提呈活性可干扰疾病发生。所使用的阻断剂可考虑等位基因特异性抗体或肽竞争物。

(三)T细胞疫苗

经照射、固定、高压等简单处理后,介导自身免疫病的自身攻击性T细胞系也能产生特异性抵抗力。这些处理去除了其潜在致病性而保留了免疫原性。方法是注入预激活的减毒致病性T细胞,诱发产生克隆特异性调节T细胞,以预防疾病产生。这些经过调节的T细胞具有抗独特型抑制细胞的作用,但目前还无证据说明它们能识别致病性T细胞TCR上的肽序列。

(四)诱导自身抗原特异性耐受或抑制

在所有的治疗模式中,诱导自身抗原特异性抑制或耐受的方法最有效。由于它仅使自身反应性T细胞失活,其副作用最小。随着自身免疫病自身抗原逐渐厘清,这种方法更富有吸引力。很明显,耐受是针对诱生致病性自身反应性T细胞的主要决定簇,必要时应包括其次主要决定簇。随着对特定MHC单倍体决定簇结构和等级的详尽了解,肽诱导自身抗原耐受性是有可能

笔记

的，临床上耐受诱导疗法主要取决于适当服用或静脉注射耐受原。

大多数自身免疫病缓解和复发的周期性变化反映了一种潜在的抑制活性。加速诱导或重新诱导对自身抗原的抑制将影响疾病的自然过程并避免产生副作用。

近年兴起的基因治疗则给自身免疫病的治疗提供了一个新途径，通过转导目的基因，消除自身反应性T细胞，阻断炎症因子的产生或促使炎症保护因子的释放均给自身免疫病的治疗带来了希望。

（郑立红）

笔记

第十五章 出生缺陷

出生缺陷(birth defect)也称为先天畸形(congenital malformation),是患儿在出生时即在外形或体内所形成的(非分娩损伤所引起的)可识别的结构或功能缺陷。出生缺陷的发生原因比较复杂,有些与遗传因素有关,有些与环境因素有关,有些则是遗传与环境因素共同作用的结果。出生缺陷一般不包括代谢缺陷的患者在内。

人体形成的过程即为形态发生,涉及非常复杂的细胞生物学机制,尽管对所涉及的机制还知之甚少,但科学界已开始了大量的研究。在许多出生缺陷的发生发展过程中,遗传因素起到了非常重要的作用。有2400种异形综合征(dysmorphic syndrome)是由于单基因缺陷引起的病变,其中至少有500个基因已经被克隆,另有200个基因已经被定位。

Birth defects

Birth defects are health conditions that are present at birth. Birth defects change the shape or function of one or more parts of the body. They can cause problems in overall health, how the body develops, or in how the body works.

There are thousands of different birth defects. The most common birth defects are heart defects, cleft lip and cleft palate, Down syndrome and spina bifida. While there's been lots of research, we still don't know the causes of some birth defects.

Some birth defects are caused by genetic conditions. Genetic conditions are passed from parents to children through genes. The baby could get something from his mother, his father, or both parents that can cause a birth defect.

If a woman drinks alcohol during pregnancy, her baby may have a birth defect. Some street drugs and some prescription drugs can cause birth defects, too. Also, if a woman gets certain infections during pregnancy, such as cytomegalovirus or a sexually transmitted infection, her baby may develop a birth defect.

第一节 出生缺陷的发病率

估计有50%的人类妊娠在"孕妇"没有知觉的情况丢失了"胚胎"。在所知道的妊娠中15%在12周因自发流产而终止了妊娠;进一步的研究显示因自发流产而终止妊娠的"胎儿"80%~85%具有大体形态结构上的异常,这些异常从"胚囊"里完全缺乏胚胎到非常扭曲的身体到某一器官系统的缺失等。三体、单体、三倍体等染色体异常是50%自发流产发生的原因。

一、先天畸形和围产期死亡率

围产期死亡包括妊娠28周后的死产和出生后一周死亡的婴儿。在所有围产期死亡中,25%~30%死于严重的结构畸形,其中80%明确与遗传因素有关。在发展中国家,由于结构畸形引起的围产期死亡相对较低,而环境因素引起的围产期死亡则相对较高。

笔记

二、新生儿发病率

已经在全世界范围内开展了新生儿的畸形调查。新生儿的畸形包括严重畸形(major anomaly)和轻度畸形(minor anomaly)。所谓严重畸形是严重影响患者某些功能或社会接收度的畸形,而轻度畸形往往是指没有医学上或外观上意义的畸形。但所谓严重畸形和轻度畸形也不是绝对的,如腹股沟疝有时不那么严重,有时则会导致肠的绞窄,需要外科手术加以处理。

调查显示,新生儿中有 2%~3% 在出生时有严重畸形,考虑到某些畸形在出生时没被觉察(如脑的畸形),新生儿严重畸形的真实发生率是 5%,轻度畸形的发生率为 10%(表 15-1,表 15-2)。

表 15-1 常见严重的先天性结构畸形的发病率

系统和畸形	发病率 /1000 出生
心血管	10
室间隔缺损(ventricular septal defect)	2.5
房间隔缺损(atrial septal defect)	1
动脉导管未闭(patent ductus arteriosus)	1
Fallot 四联症(tetralogy of fallot)	1
中枢神经系统	10
无脑畸形(anencephaly)	1
脑积水(hydrocephaly)	1
小头畸形(microcephaly)	1
隐性脊柱裂(lumbosacral spina bifida)	2
胃肠道	4
唇 / 腭裂(cleft lip/palate)	1.5
膈肌先天缺损(diaphragmatic hernia)	0.5
食管闭锁(esophageal atresia)	0.3
肛门闭锁(imperforate anus)	0.2
肢体	2
横向截肢(transverse amputation)	0.2
泌尿生殖系统	4
双侧肾发育不全(bilateral renal agenesis)	2
多囊肾(polycystic kidneys)(婴儿型)	0.02
膀胱外翻(bladder exstrophy)	0.03

表 15-2 结构畸形的发病率

发病率	%
自发流产	
前 3 个月	80~85
第二个 3 个月	25
所有儿童	
出生时出现严重畸形	2~3
后来出现的严重畸形	2
轻度畸形	10
围产期死亡	25
出生后第一年死亡	25
1~9 岁死亡	20
10~14 岁死亡	7.5

笔记

严重畸形的后果取决于出生缺陷的严重程度以及是否采取了治疗措施，一般而言，25% 在早期死亡，25% 具有严重的智能或身体上的残疾，50% 经过治疗后预后良好。

三、儿童死亡率

先天畸形是儿童期死亡的重要原因，在婴儿期 25% 的死亡原因是严重的结构畸形；1~10 岁间下降到 20%；10~15 岁又下降到 7.5%。

第二节　出生缺陷的临床特征

一、出生缺陷的分类

(一) 简单畸形(simple abnormalities)

简单畸形可能是以遗传为基础的，也可能是非遗传性的。畸形学家将简单畸形分为畸形、变形、畸化和发育不良(图 15-1)。

1. 畸形　畸形(malformation)是某一器官或器官的某一部分原发性缺失，其基本原因是发育过程中的遗传缺陷，导致发育过程的阻滞或方向错误。常见的例子有包括房间隔缺损、室间隔缺损在内的先天性心脏病、唇裂或和腭裂、神经管缺损等。许多仅涉及单个器官的畸形显示呈多基因遗传，是基因和环境因子之间的交互作用的结果。多发性畸形更可能是由于染色体畸变。

2. 畸化　畸化(disruption)是环境因子干扰了正常的发育过程导致器官或组织的异常，有时也称为继发性畸形，环境因子包括缺血(ischemia)、感染(infection)、外伤(trauma)。

3. 变形　变形(deformation)是一种因为不正常的机械力扭曲牵拉正常的结构所形成的缺陷。例如由于羊水减少(oligohydramnios)或孪生使宫内拥挤或子宫异常而导致的髋部转位、畸形脚(talipes)。变形常发生于妊娠的后期，所以有进行治疗的可能，因为器官的基本结构是正常的。根据定义，变形是非遗传性的，但遗传因素会成为变形发生的易感因子。

4. 发育异常　发育异常(dysplasia)是细胞不正常地形成组织。这一异常可出现于机体所有特定的组织中，如有一种骨骼发育异常(thanatophoric dysplasia)是由于成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)基因突变所致，患者全身骨骼都出现发育异常；相似地的一个例子是外胚层发育异常(ectodermal dysplasia)，异常存在于由外胚层起源的多种组织中，如毛发、牙齿、皮肤、指甲等。大多数发育异常是由单基因缺陷引起的。

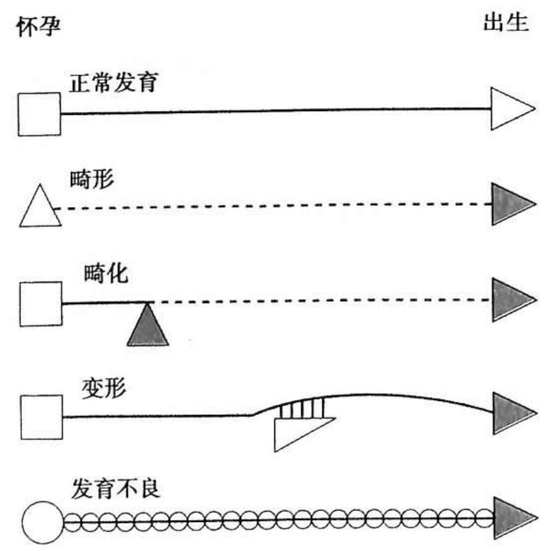


图 15-1　形态发生过程导致出生缺陷的不同机制

笔记

（二）多发性畸形

1. 序列征　序列征（sequence）是由单个因素引发的级联反应（cascade）而导致的单一器官缺陷（图 15-2）。如在 Potter 序列征（Potter sequence）发生中，羊水的慢性渗漏或胎儿尿液排除缺陷使羊水过少（oligohydramnios），这导致胎儿压迫（fetal compression），表现为被压扁的面部特征（squashed facial features）、髋部转位、畸形脚、肺发育不全（pulmonary hypoplasia），新生儿常死于呼吸衰竭。

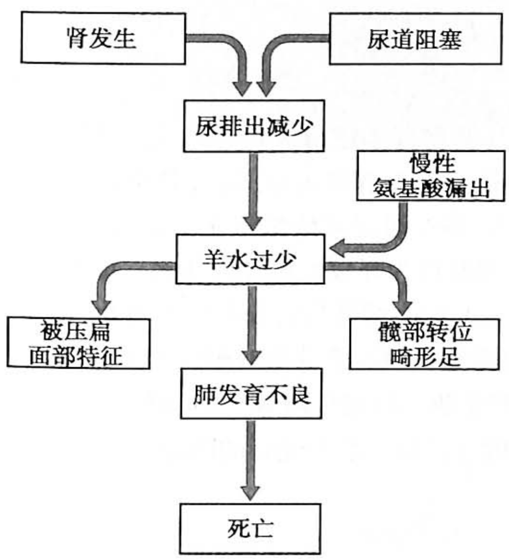


图 15-2　Potter 序列征

2. 综合征　虽然综合征（syndrome）一词的使用十分宽泛，但在理论上，综合征是指已知致病病因，并具有一定的可识别的畸形模式（pattern）。如染色体畸变引起的 Down 综合征、单基因缺陷引起的 Van der Woude 综合征等。已认识的多发性畸形综合征有几千种，这在临床上称为畸形学（dysmorphology），根据关键的异常特征所建立的庞大数据库有助于多发性畸形综合征的临床诊断。尽管如此，还是有许多畸形不能进行诊断，也无法进行预测或再发风险评估。

3. 关联征　关联征（association）是几种畸形在发生机制上并不能用上述的序列征、综合征发生的机制来解释，但又非随机地一起发生。关联征的名字通常是首字母缩略词，如 VATER 关联征是脊椎的（*v*ertebral）、直肠的（*a*nal）、气管食管（*t*racheo*e*sophageal）、肾脏（*r*enal）畸形的总称。一般认为，关联征的发生与遗传因素没有关系，所以再发风险低。

二、出生缺陷的诊断

由于完全防止畸形的发生几乎是不可能的，故胎儿宫内早期诊断是预防的必要补充。随着医学的发展，越来越多的畸形可以在出生前作出明确诊断，有些畸形还可进行宫内治疗。曾生育过严重畸形儿的孕妇，多次发生自然流产、死胎、死产的孕妇，孕早期服用过致畸药物或有过致畸感染或接触过较多射线，长期处于污染环境及羊水过多或过少的孕妇，均应进行宫内诊断。

产前出生缺陷的诊断方法主要包括：①通过羊膜囊穿刺吸取羊水分析胎儿的代谢状况、胎儿的染色体组成、基因是否有缺陷等；②通过绒毛膜活检分析胚体细胞的染色体组成；③在 B 超的引导下将胎儿镜插入羊膜腔中直接观察胎儿的体表（四肢、五官、手指、脚趾和生殖器官等）是否发生畸形，并可以通过活检钳采集胎儿的皮肤组织和血液等样本做进一步检查；④ B 超检查是一种简便易行且安全可靠的宫内诊断方法，可在荧光屏上清楚地看到胎儿的影像，不仅能诊断胎儿外部畸形，还可诊断某些明显的内脏畸形（先心、内脏外翻、多囊肾、神经管缺陷、无脑儿、脑积水、水肿儿、葡萄胎等）；⑤将水溶性造影剂注入羊膜腔，便可在 X 线荧屏上观察胎

笔记

儿的大小和外部畸形，如果将某种脂溶性造影剂注入羊膜腔，使其吸附于胎儿体表，便可在X线下清楚地观察胎儿的外部畸形；⑥脐带穿刺是在B超引导下于孕中期、孕晚期(17~32周)经母腹抽取胎儿静脉血用于染色体或血液学各种检查，亦可作为因羊水细胞培养失败，或在错过绒毛和羊水取样时机的补充。有关内容详见第十七章及有关章节。

第三节 常见的出生缺陷

一、神经管缺陷

在胚胎发育的第4周，中枢神经系统形成一个与表面外胚层脱离的、关闭的位于胚体背部中轴线上的神经管，神经管的头部发育增大形成脑，其余部分仍保持管状，形成脊髓。如果由于某种原因神经沟未能关闭，神经组织就依然露在外面，这样的缺损可长达胚胎身体的全长，也可以只局限于一小区域，通常称为开放性神经管缺陷。如果局限于脊髓的部分，这种异常通常就叫做脊髓裂(myeloschisis)，而头端部分的未关闭则叫无脑儿。脊髓裂必然合并脊柱裂。无脑儿和各种类型的脊柱裂是常见的神经管缺陷畸形(图15-3)，其他为裸脑、脑膨出、脑积水等。

神经管缺陷的病因比较复杂。有遗传因素(多基因遗传)和环境因素(叶酸缺乏、高热、酒精及药物致畸等)以及这些因素共同干扰神经管的闭合。此病常造成死胎、死产和瘫痪。

(一)脊柱裂

脊柱裂(spina bifida)包括许多缺陷。从字面上解释，它表示一个分裂的脊柱，其最简单的形式是脊椎的背部没有互相合并。这样的异常往往位于腰骶部，外面有皮肤覆盖着，并且除了在患部的表面有一小簇毛外，常不引起注意，称为隐性脊柱裂(spina bifida occulta)。在这种情况下，脊髓和脊神经通常是正常的，没有神经症状。

如果缺陷涉及一两个脊椎，则脊膜就从这个孔突出，在表面就能看到一个用皮肤包着的囊，称为脑脊膜突出；有时这个囊很大，不但包含着脊膜，而且还包含着脊髓及其神经。这种异常称为脊髓脊膜突；另一种脊柱裂是由神经沟没有关闭而形成的，神经组织就很广泛地露在表面，称为脊髓突出或脊髓裂(myelocele)。偶尔，这种神经组织呈现有过度的生长，而过多的组织通常在出生前不久或在出生后不久即坏死。

脊髓脊膜突出通常合并着延髓和一部分小脑向尾端移位到椎管。上位的颈神经根往往从其椎间孔的水平向着尾端固定在骶部的脊髓下降。由于枕骨大孔被延髓或小脑所阻塞，故脊髓脊膜突出往往合并脑积水。这些异常的合并发生就叫做Arnold-Chaiari畸形(Arnold-Chaiari malformation)。

(二)无脑儿

无脑儿(anencephaly)的特点是神经管的头部没有合拢，并且在出生时脑是一块露在外面的变性组织。这种缺损几乎总是通连到一个颈部开放的脊髓。没有颅盖，因而使头部具有特别的外观：眼向前突出，没有颈部，脸面和胸部的表面处在一个平面上。由于这种胎儿缺少吞咽的控制机构，故妊娠最后两个月的特点就是羊水过多(hydramnios)。在用X线检查胎儿时，这种异常能很容易被认出，因为没有颅盖。无脑儿是一种常见的异常(1∶1000)，并且女性比男性多4倍。在白人中也比在黑人中多4倍。

(三)神经管缺陷的产前诊断

对曾有过神经管缺陷生育史的孕妇、夫妇双方或一方有阳性家族史、常规产前检查有阳性发现者，都应该考虑实施产前诊断。

检查内容包括：①在孕16~18周，抽取孕妇静脉血检测其血清甲胎蛋白(AFP)，当受试者血清AFP值高于标准值时，则可视为阳性；②孕14~18周即可作超声波检查，一般可明确诊断；

笔记

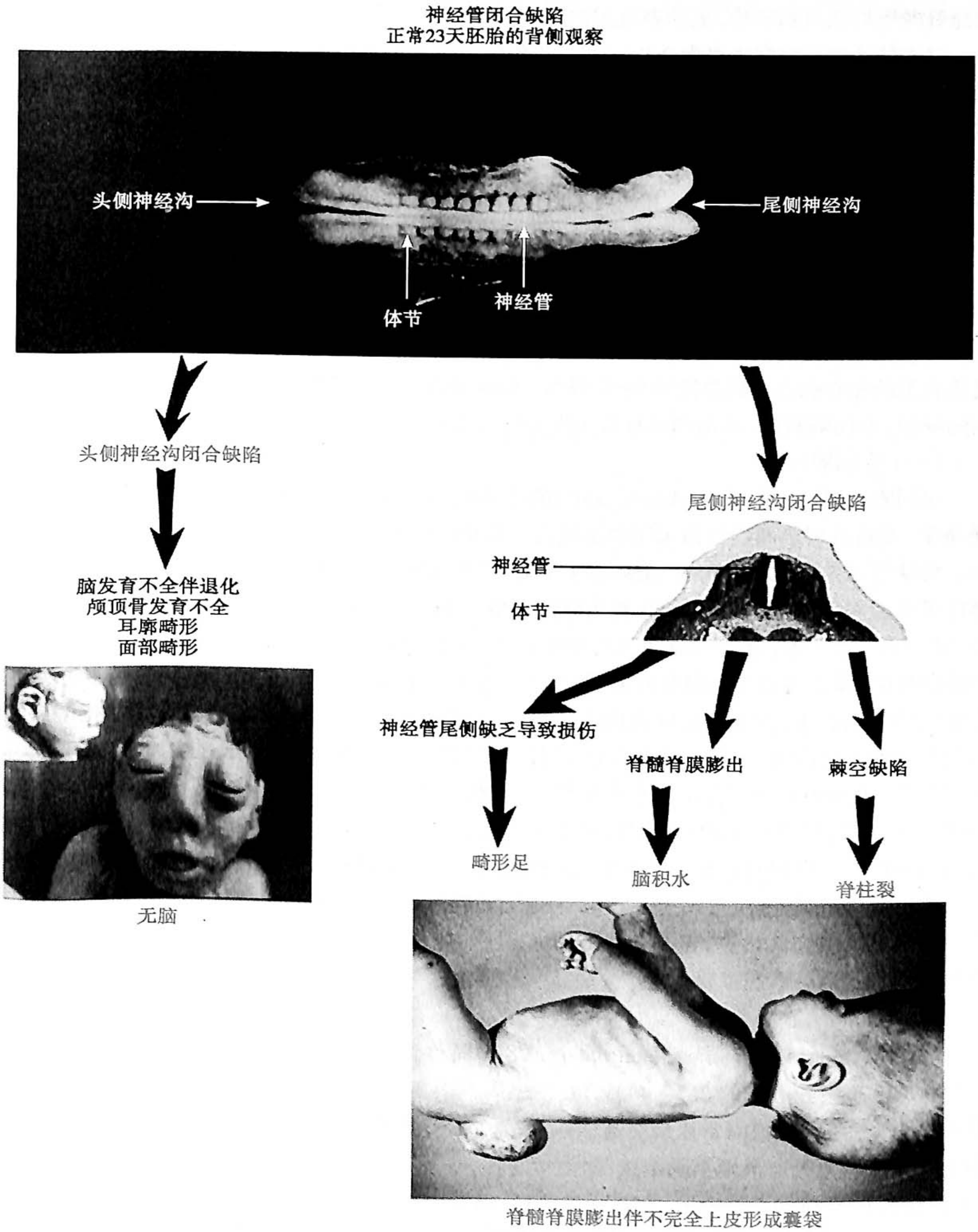


图 15-3 各种类型脊柱裂示意图

③当孕母血清 AFP 测定结果两次阳性，而 B 超检查不能明确诊断时应作穿刺检查，穿刺时间最佳为孕 16~20 周，将穿刺所取羊水进行 AFP 和乙酰胆碱酯酶检测；④于孕 20 周后进行 X 线检查，可作为神经管缺陷的补充诊断；⑤其他实验室检查可辅助神经管缺陷的诊断。

二、先天性心脏病

先天性心脏病（congenital heart disease，CHD，简称先心病）是胎儿时期心脏血管发育异常而致的畸形疾病，是少年儿童最常见的心脏病。近年来，心血管外科进展迅速，绝大多数先心病

笔记

大血管畸形均能得到矫治,成功率逐步提高。

过去估计先心病发生率为0.3%左右,近年随着诊断水平提高,据新近几个大系列的调查统计,存活新生儿中先心病发生率在0.70%~1.17%之间,平均为0.8%。国内报道0.3%~1%。先心病合并其他系统疾病依次为:肌肉系统(8.8%),中枢神经系统(8.5%),泌尿系统(5.3%)和消化系统(4.2%)。由于在发生学上心脏和血液同源于中胚层血岛,故不少血液病(地中海贫血、凝血系统疾患等)均可伴有先心病。其病因是遗传-环境相互作用的结果。

从遗传学的角度看,先心病的病因包括三大类:①多基因遗传所致的先心病,此类患者以心血管畸形为唯一的临床异常;②染色体畸变所致先心病;③单基因遗传的先心病。在后两类病变中,先心病患者多伴有心外其他系统的畸形或病损,常为其多系统损害的一个组成部分,仅极少数单基因遗传病以先心病为唯一病损。据Pexieder(1981)的统计,由遗传因素决定或与遗传有关的先心病占本病总数的95%~98%。而单纯由环境因素引起的先心病仅占2%~5%。房间隔缺损、室间隔缺损、法洛四联症等为先心病常见类型。

(一)房间隔缺损

房间隔缺损(atrial septal defect,ASD)简称房缺,是原始心房间隔在发生上吸收和融合时出现异常,左右心房之间仍残留未闭的房间孔。房缺可单独存在,也可与其他心血管畸形合并存在。房缺约占先天性心脏病的15%,发生率为0.7%~0.9%。约84%的病例为单独出现。按缺损部位可分为六类:①中央型房缺也称为卵圆孔型、Ⅱ孔型房缺,为最常见的类型,位于房间隔中心,此型占76%;②上腔型房缺也称为静脉窦型,位于房间隔后上方,缺损与上腔静脉入口没有明确的界限,常合并右上肺静脉畸形引流,此型占3.5%;③下腔型房缺位于房间隔后下方,没有完整的房间隔边缘,左心房后壁构成缺损的后缘,此型占12%;④原发孔房缺又称Ⅰ孔型房缺,常为心内膜垫缺损的一部分,呈半月形,常伴二尖瓣和(或)三尖瓣裂,形成二尖瓣和(或)三尖瓣关闭不全,此型也称为部分型房室管畸形;⑤冠状窦型房缺是由于胚胎时冠状窦与左房分隔不全或全无分隔,使左心房的血能经冠状窦入右心房,此型常伴有左上腔静脉存在;⑥混合型房缺有两种以上缺损同时存在。房缺伴先天性或后天性二尖瓣狭窄者称为Lutembacher综合征。

典型病例只需经过心脏听诊、X线、心电图和超声心动图无创检查就能明确诊断,无需进行右心导管或心脏造影检查,但当合并肺动脉高压时应作右心导管检查测定肺动脉压力,估计手术危险性和预后。本病主要的治疗方法是手术修补。

(二)室间隔缺损

室间隔缺损(ventricular septal defect,VSD)简称为室缺,是常见的先心病。群体发生率1.2‰~3.1‰,占先心病的25%~44%。女性患病率稍高,但男女性别间无显著差异。室间隔在胚胎期发育不全,形成异常血流交通,在心室水平产生左向右的血流分流,它通常是单独存在,但也可是某种复杂心脏畸形的组成部分。本病也是合并其他系统出生缺陷最多的一种先心病,24%~50%的室缺伴心外畸形,包括骨骼畸形(15%)、先天愚型(15%)、肾畸形(8%)、唇或腭裂(8%)等。根据胚胎发育情况可将室缺分为膜部缺损,漏斗部缺损和肌部缺损三大类型,其中膜部型最多见,而肌部型最少见,从临床实用角度,各型又可分出若干亚型。缺损大小可从筛孔状到整个室间隔缺如。一般缺损直径多在10mm左右,大者可达20mm。室缺与邻近组织的关系最主要是与传导组织的解剖关系,希氏束(又称房室束)与膜部缺损的后下角关系密切,它总是隐行于肌肉之中,而缺损边缘的纤维环中无传导组织。

根据病史、体征、X线和心电图检查,再结合超声心动图、心导管检查和心血管造影,可明确诊断。外科手术修补是本病的主要治疗方法。

(三)法洛四联症

法洛四联症(tetralogy of Fallot)也称发绀四联症,是一种常见的先天性心脏病,占12%~14%,在发绀型心脏畸形中占首位,为50%~90%,人群发病率为0.3‰~1‰,其病理基础是一种属于大

笔记

血管圆锥动脉干转位的发育畸形，主要缺陷包括肺动脉狭窄、室间隔缺损，升主动脉骑跨及右心室肥厚。

根据临床表现，心电图、X线检查、超声心动图，右心导管检查和右室造影可明确诊断。

第四节 出生缺陷的病理生理学

一、出生缺陷的发生因素

（一）遗传因素与出生缺陷

许多先天畸形的原因已经明确，但还有多达50%的先天畸形尚不清楚其原因（表15-3）。遗传因素引起的出生缺陷包括染色体畸变及基因突变（表15-4）。

表15-3 出生缺陷的原因

原因	%	原因	%
遗传性因素	30~40	感染	2
染色体	6	母亲疾病	2
单基因	7.5	物理因素	1
多基因	20~30		
		不明原因	50
环境性因素	5~10	总计	100
药物和化学制剂	2		

表15-4 常见出生缺陷的遗传方式

分类	遗传方式	畸形
单一系统畸形		
中枢神经系统		
脑积水（hydrocephalus）	XR	
巨脑畸形综合征（megalencephaly）	AD	
小头畸形（microcephaly）	AD/AR	
视觉系统		
无虹膜（aniridia）	AD	
白内障（cataract）	AD/AR	
小眼畸形（microphthalmia）	AD/AR	
肢体		
短指畸形（brachydactyly）	AD	
缺指畸形（ectrodactyly）	AD/AR/XR	
多指/趾畸形（polydactyly）	AD	
其他		
婴儿型多囊肾	AR	
多发性畸形		
Apert	AD	颅面畸形、并指
EEC	AD	外胚层发育异常、缺指、唇/腭裂
Meckel	AR	脑膨出、多指、多囊肾
Roberts	AR	唇/腭裂、海豹肢畸形
Van der Woude	AD	唇/腭裂、先天性唇凹

笔记

1. 染色体畸变　染色体畸变是6%可识别先天畸形的原因。一般而言，常染色体任何可被检测到的不平衡，如重复、缺失、三体、单体等都将引起严重的结构和发育上的畸形，导致妊娠早期的流产；常见的染色体畸变引起的疾病如Down综合征、Turn综合征、Klinefelter综合征、猫叫综合征等。遗传不平衡是导致这类畸形发生的原因。

2. 单基因缺陷　所有先天畸形中7%~8%是由于单基因突变引起的，部分病例仅涉及单器官的畸形，但也可以引起涉及多系统、多器官的多发性畸形，确定单基因缺陷与先天缺陷的关系，不仅有助于了解畸形发生的机制，对于正确的遗传咨询也非常重要。

3. 多基因遗传　绝大多数出生缺陷是多基因遗传的，包括一些累及心脏、中枢神经系统、肾脏的单一畸形。在这种情况下，基于流行病学研究可以得到经验风险，因此对于已经生有一个患儿的夫妇再生育时可以得到再发风险的评估。

（二）环境因素与出生缺陷

环境因素的致畸作用早在20世纪40年代就已被确认，能引起出生缺陷的环境因素统称为致畸剂（teratogen）。影响胚胎发育的环境有三个方面，即母体周围的外环境、母体的内环境和胚体周围的微环境。这三个层次的环境中引起胚胎畸形的因素均称为环境致畸剂。外环境中的致畸剂有的可穿过内环境和微环境直接作用于胚体，有的则通过改变内环境和微环境而间接作用于胚体。环境致畸剂主要有生物性致畸剂、物理性致畸剂、致畸性药物、致畸性化学物质和其他致畸剂。

1. 生物性致畸剂　包括各种传染性病原体，特别是病毒。虽然胚胎或胎儿对这些微生物的侵袭有一定的抵抗力，但有些可导致流产，有些则产生出生缺陷或疾病。有些致畸微生物可穿过胎盘屏障直接作用于胚体，有些则作用于母体和胎盘，引起母体发热、缺氧、脱水、酸中毒等，或干扰胎盘的转运功能，破坏胎盘屏障，从而间接地影响胚胎发育。目前已经确定对人类胚胎有致畸作用的生物因子有风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、弓形体、梅毒螺旋体等。

（1）风疹病毒（rubella virus）：是传染性致畸剂最突出的例子。前4周受感染，致畸危险为61%，5~8周时为26%，9~10周时为6%。风疹病毒诱发的出生缺陷除白内障外，还有耳聋（破坏内耳柯替器）和心脏畸形（动脉导管未闭、心房和心室间隔缺损）。此外，偶尔有脉络膜视网膜炎、青光眼、小眼、小头、智能发育不全和牙釉缺损等。上述这些畸形的发生与胚胎在不同发育时期受病毒感染有关。在妊娠第6周感染病毒，则产生白内障；第9周感染产生耳聋；第5~10周感染引起心脏畸形；第6~9周感染引起牙釉缺损；第4~6个月感染引起中枢神经系统的异常。

（2）妊娠前16周水痘病毒（chickenpox virus）：感染可致畸，包括眼的缺陷如白内障、小眼球、视神经萎缩以及脑损伤和肢体发育不全等。分娩前4天孕妇感染水痘，有20%的新生儿死亡。

（3）巨细胞病毒（cytomegalovirus）：感染主要损害中枢神经系统，产生小头、脑积水、微小脑回、小脑发育不全、脑软化、脑钙化和脑的囊性损害等畸形。除中枢神经系统外，亦有报道各种眼的异常（如脉络膜视网膜炎、视神经萎缩）、先天性心脏病、脐疝、腹股沟疝、畸形足、腹直肌分离和肝脾大。本病通常是致死性的，存活的病例则因脑膜脑炎而有严重的智能发育不全。由于妊娠妇女感染巨细胞病毒无可见的症状，故尚无法知道胚胎发育早期或晚期感染有何差异。可能在妊娠早期（头3个月）感染时，胚胎不能存活而引起流产，而在妊娠后期感染，则发生上述畸形。进行病毒分离和尿中脱落细胞查找病毒包涵体，均可证明感染的存在。

（4）弓形虫（toxoplasma）：感染主要表现为眼的疾患，90%有脉络膜炎，50%~60%有癫痫、小头和脑积水。即使感染得到控制，也常遗留眼或脑的损害。弓形虫在我国孕妇中感染率不太高，但易感者多，免疫者少，对于妊娠妇女，弓形虫是一个更为重要的致畸微生物。弓形虫可能

笔记

在我国微生物致畸因素中居于首位，应当引起重视。

（5）除上述几种比较肯定致畸的生物因素外，还有母亲感染单纯疱疹病毒、亚洲流感病毒、流行性腮腺炎、脊髓灰质炎、麻疹、柯萨基等病毒和梅毒螺旋体引起胎儿出生缺陷的报道。单纯疱疹病毒的感染通常发生在妊娠晚期，可能大多数在临分娩时。在出生前数周被感染的胎儿有小头、小眼、视网膜发育异常、肝脾大和智能发育不全等表现；如分娩时胎儿在母体产道中受感染则发生炎症反应（如脉络膜视网膜炎）。

2. 物理性致畸剂 目前已确认的对人类有致畸作用的物理因子有射线、机械性压迫和损伤等。另外，高温、严寒、微波等在动物确有致畸作用，但对人类的致畸作用尚证据不足。

（1）辐射中离子电磁辐射有较强的致畸作用，包括 α、β、γ 和 X 射线，其致畸作用与各射线的穿透力有关。日常，人们都或多或少地接触射线，有的人还因居住环境或职业关系可能接触更多的射线，但对其致畸作用要具体分析。非电离性辐射，包括短波、微波及紫外线等，其致畸作用较弱。其中紫外线对 DNA 修复机制有缺陷的患者是一种致突变因子。

（2）一般情况下，诊断性“X 线”检查对胎儿的危害不大，但也与照射部位有关，如胆囊造影即使胎儿接受 0.000 006Sv（注：Sv 是剂量当量单位，1Sv = 100rem）；而钠灌肠造影检查，由于直接照射骨盆，则可使胎儿接受 0.0035Sv。另外，治疗剂量要大得多。治疗脑肿瘤、乳腺癌（单侧）均可使胎儿接受 0.09Sv，治疗肺癌可接受 0.25Sv。因此，用于治疗的 X 线有致畸的危险。

（3）各种组织对不同的放射性核素吸收量不同，如口服 5mci 的 ^{131}I，甲状腺可接受 100Sv，而性腺只有 0.12Sv；口服 4mci ^{32}P，有 1.0Sv 进入骨髓、肝、脾，而其他部位则不过 0.1Sv；胎儿对放射性核素的吸收程度还与胎龄有关，例如胎儿在第 10 周，从循环中结合的碘比母亲甲状腺结合的还要多。因此，如孕妇必须用放射性碘进行诊断时，应在胎龄第 5~6 周之前进行，即在胎儿甲状腺分化之前完成。

X 线、同位素及其他外源性离子辐射对分裂细胞的影响，包括杀伤细胞、抑制有丝分裂、改变细胞的正常迁移和彼此联系，以及造成染色体畸变和基因突变等。植入前期，大剂量照射可导致胚胎死亡，这是由于致死性染色体畸变或细胞分化受损所致。胚胎两周后的任何时期接受超过 1.0Sv 的射线，均可造成器官畸形或生长受阻，其中以中枢神经系统最为敏感，0.25Sv 时就可发生小头畸形，智力低下。有实验证明，不伴有神经系统异常的其他畸形，并非由辐射引起。此剂量目前为大多数所接受的致畸剂量标准，胎儿接受 0.25Sv 以上的照射，有致畸危险。美国学者大多数以 0.1Sv 作为阈值来推断致畸危险。有时尽管不发生畸形，但轻微的损伤可引起智商降低，将来癌变也很难排除与辐射的关系。

3. 致畸性药物 20 世纪 60 年代“反应停事件”后，药物的致畸作用引起了人类的普遍重视，并开始对药物进行严格的致畸检测。反应停（thalidomide）又名沙利度胺，20 世纪 60 年代在欧洲和日本曾广泛用于治疗妊娠呕吐，大受孕妇欢迎，但结果却是导致大量残肢畸形儿[俗称的“海豹肢（phocomelia）”]的出生，酿成了举世震惊的“反应停事件”。据报道，“反应停”在德国造成的先天畸形为 20%。

（1）多数抗肿瘤药物有明显的致畸作用：如氨基蝶呤可引起无脑、小头及四肢畸形；白消安、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、6-巯基嘌呤等均能引起多种畸形。

（2）某些抗生素也有致畸作用：如孕期大剂量服用四环素可引起胎儿牙釉质发育不全，大剂量应用链霉素可引起先天性耳聋，大剂量应用新生霉素可引起先天性白内障和短指畸形等。

（3）某些抗惊厥药物，如唑烷、乙内酰脲、三甲双酮有致畸作用：三甲双酮会造成胎儿智力低下、发育缓慢、面部发育不良、唇腭裂、房间隔缺损及两性畸形等。

（4）某些抗凝血药，如华法林、肝素也有致畸作用；华法林可引起胎儿软骨发育不良，多表现为低出生体重及智力低下，中枢神经系统有异常。早孕妇女服用此药，胎儿约 1/3 发生畸形。

（5）碘化钾和 ^{131}I 碘化钾和 ^{131}I 可引起先天性甲状腺肿。丙硫氧嘧啶干扰胎儿甲状腺的形

笔记

成，所以可引起先天性甲状腺肿。

（6）雄激素去甲睾酮衍生物用于避孕，可使女胎男性化；雌激素复合物氯菧酚胺可致畸，使非整倍体增加，可出现椎骨、心脏、肢体的畸形；皮质激素有诱发缺肢、先天性心脏病的报道；胰岛素可使神经管缺陷增多，还可造成先心病和肢体缺陷。

4. "三废"、农药、食品添加剂和防腐剂　在工业"三废（废气、废水、固体废弃物）"、农药、食品添加剂和防腐剂中，含有一些有致畸作用的化学物质。目前已经确认对人类有致畸作用的化学物质有：某些多环芳香碳氢化合物，某些亚硝基化合物，某些烷基和苯类化合物，某些农药如敌枯双，某些重金属如铅、砷、镉、汞等。研究表明，有些化学物质对动物有明显的致畸作用。

5. 酗酒、吸烟、吸毒、缺氧、严重营养不良　酗酒、吸烟、吸毒、缺氧、严重营养不良等因素均有一定的致畸作用。孕期过量饮酒可引起多种畸形，称胎儿酒精综合征（fetal alcohol syndrome），其主要表现是发育迟缓、小头、小眼、短眼裂、眼距小等。流行病学调查显示，吸烟者所生的新生儿平均体重明显低于不吸烟者，且吸烟越多其新生儿的体重越轻。一天吸烟 10 支的孕妇，其胎儿出现畸形的危险性增加 90%。吸烟引起胎儿畸形主要是由于尼古丁使胎盘血管收缩，胎儿缺血使胎儿缺氧。另外，吸烟所产生的其他有害物质，如氰酸盐，也可影响胎儿的正常发育。吸烟不仅引起胎儿出生缺陷，严重者可导致胎儿死亡和流产。

（三）环境因素与遗传因素在畸形中的相互作用

在畸形的发生中，环境因素与遗传因素的相互作用是非常明显的，不仅表现在环境致畸剂通过引起染色体畸变和基因突变而导致出生缺陷，而且表现在胚胎的遗传特性，即基因型决定和影响胚胎对致畸剂的易感程度。流行病学调查显示，在同一地区同一自然条件下，同时怀孕的孕妇在一次风疹流行中都受到了感染，但其新生儿有的出现畸形，有的却完全正常。原因在于每个胚胎对风疹病毒的易感性不同。决定这种易感性的主要因素是胚体结构和生化特性，而这又取决于胚体的遗传特性。对致畸剂的种间差异更是如此，如可的松对小白鼠有明显的致畸作用（主要引起腭裂），但对猪、猴等则几乎无致畸作用。人类和其他灵长类动物对反应停非常敏感，可引起残肢畸形，但对其他哺乳动物几乎无致畸作用。

在环境因素与遗传因素相互作用引起的出生缺陷中，衡量遗传因素所起作用的指标称遗传度。某种畸形的遗传度越高，说明遗传因素在该畸形发生中的作用越大。

二、致畸剂诱发发育异常的机制

（一）影响致畸发生的因素

在致畸剂作用下，是否发生畸形，结果如何，还取决于下列一些因素：①孕妇对致畸剂的易感性，在个体之间存在着差异。②胎儿发育的不同阶段，对致畸剂的感受性不同，大多数致畸剂有其特定的作用阶段（图 15-4）。③致畸剂的作用机制有所不同，例如有些致畸药物可抑制酶或受体的活性，有些是干扰分裂时期纺锤体的形成，还有的封闭能源并抑制能量的产生，进而抑制正常形态发生所需的代谢过程。许多药物和病毒对某种组织、器官有特别亲和性，故特别易侵及某种组织和器官，如所谓亲神经性或亲心脏性等，它们会损伤一些特定的器官，影响其发育。④致畸剂的损伤与剂量有关，通常剂量越大，毒性越大。理论上讲，应该有安全剂量。但实际上，由于致畸过程具有多方面的决定因素，难以一概而论，故已经确定的致畸剂在妊娠期间应绝对避免。⑤致畸剂的作用后果，包括胎儿死亡、生长发育延迟、畸形或功能缺陷。究竟出现何种后果，则取决于致畸剂，母体及胎儿胎盘的相互作用如何。

（二）致畸剂作用的机制

1. 诱发基因突变和染色体畸变　有些外来化合物作用于生殖细胞或体细胞，都可诱发基因突变和染色体畸变，以致 DNA 的结构和功能受损，造成胚胎正常发育障碍，出现畸形，并具

笔记

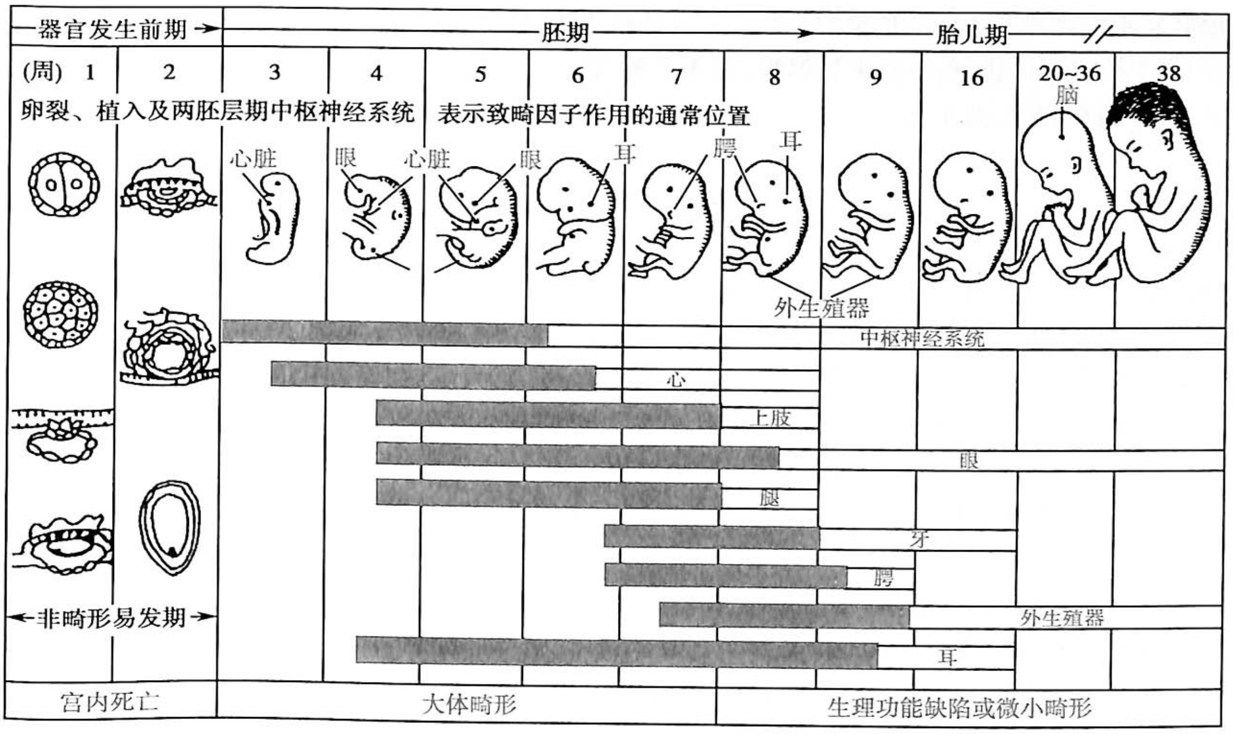


图 15-4　人胚胎主要器官的致畸敏感期

有遗传性。但也有不同的看法，有人观察到发生染色体畸变的细胞，与透过胎盘的外源化学物接触后，一般 24 小时内已消失。即使存在稳定的畸变，如小缺失、倒位和相互易位等，经过几个细胞分裂周期也不再存在，故认为染色体畸变或突变可能并非致畸的直接原因，而与外源化学物对胚胎组织中 DNA 损害引起的 DNA 合成减少有关。

2. 致畸物的细胞毒性作用　由于致畸物对细胞基因复制、转录和翻译或细胞分裂等过程的干扰，影响细胞的增殖，即表现出细胞毒性作用，引起某些组织细胞死亡。因此，在出生时形成畸形。如果接触致畸物的剂量较低，也可引起细胞死亡，但速度及数量可被存活细胞的增殖所补偿，故出生时未能形成畸形。若致畸物剂量较高，在短期内造成大量细胞死亡，胚胎出现无法代偿的严重损伤，则表现出胚胎致死作用。

3. 细胞分化过程的某一特定阶段、步骤或环节受到干扰　此种机制与上述细胞毒性作用引起坏死机制不同。例如，除草醚（nitrofen）的立体结构与甲状腺激素相似，可引起心脏、膈、肾畸形和肺发育不全，其作用机制主要是干扰甲状腺激素功能。除草醚在母体及胚胎体内代谢产物为 4- 羟基 -2，5- 二氯 -4′- 氨基二苯基醚（4-hydroxy-2，5-dichloro-4′-aminodiphenyl ether），具有甲状腺激素 T_3 的活性，T_3 不能透过胎盘，但此种代谢物能透过胎盘，以致引起胚胎早熟以及心脏等畸形。

在细胞分化增殖过程中，一些重要酶类的抑制或破坏，将影响胚胎正常发育过程，并引起畸形，如核糖核酸酶、DNA 聚合酶和碳酸苷酶等。

4. 母体及胎盘稳态的干扰　母体必需的某种营养素，如维生素 A 和叶酸的缺乏，某些重要营养素的拮抗物的作用（如 EDTA，为某些微量元素的拮抗物）、母体营养失调（如蛋白质和热能供给不足）、营养素由母体至胚胎的转运受阻、子宫和胎盘血液循环障碍包括高血压症和接触 5- 羟色胺、麦角胺、肾上腺素等作用于血管的化学物都可破坏母体及胎盘稳态，造成畸形，甚至胚胎死亡和生长迟缓。

5. 非特异性发育毒性作用　非特异性发育毒性作用也是发育毒性作用机制之一。此机制主要与生长迟缓和胚胎死亡有关，不涉及畸形作用。此种非特异性细胞毒性作用的特点是对全

笔记

部胚胎组织细胞基本生命现象的干扰。一旦细胞内能量代谢的降低超过一定程度. 全部组织将受到损害,并引起胚胎全面生长迟缓,甚至胚胎死亡;不存在靶部位或靶组织。也不可能有部分组织受损与畸形儿出生。

（杨康鹃）

笔记

第十六章　肿　　瘤

肿瘤(tumor)属于体细胞遗传病，是细胞异常增殖所形成的细胞群，包括良性肿瘤(benign tumor)和恶性肿瘤(malignant tumor)。后者根据组织细胞的起源，发生于内、外两个胚层的恶性肿瘤称为癌(cancer)，起源于中胚层的称为肉瘤(sarcoma)。肿瘤形成后可在原位继续生长，也可转移并进入其他组织器官，侵袭到其他部位的肿瘤恶性程度更高。肿瘤细胞持续生长将出现严重的组织损伤和器官衰竭，最后导致患者的死亡。目前已发现的200多种恶性肿瘤几乎涉及了所有类型的细胞、组织、器官及系统。

肿瘤的发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果，只是在同一肿瘤的发生中，遗传因素或环境因素所起作用的大小不同。

自20世纪70年代以来，由于分子遗传学技术的迅猛发展，肿瘤遗传学的研究取得了一系列重要的研究成果。癌基因、肿瘤抑制基因、肿瘤转移抑制基因的发现促进了对细胞周期及细胞凋亡机制的深入了解，使人们对肿瘤发生、发展和防治的认识也日趋深入。

Etiology of Cancer

As late as the 1970s, human cancers remained a black box. Theories were abundant: Cancer was hypothesized to result from defective immunity, viruses, dysregulated differentiation, mutations……. In the absence of hard evidence to confirm or refute any of these theories, it was difficult to be optimistic that cancer would soon be understood, or that there was much hope for patients afflicted with disease. This has changed dramatically as a result of revolution in cancer research that has occurred in the last decade. If this revolution were to be summarized in a single sentence, that sentence would be "Cancer is, in essence, a genetic disease." Although cancer is complex, and environmental and other nongenetic factors clearly play a role in many stages of the neoplastic process, the tremendous progress made in understanding tumorigenesis in large part is owing to the discovery of the genes, that when mutated, lead to cancer.

第一节　肿瘤发生的遗传学基础

双生子调查、系谱分析、遗传流行病学和染色体分析都已证实肿瘤的发生具有明显的遗传基础，有些呈单基因遗传；有些呈多基因遗传；有些与染色体畸变有关，有些则构成了遗传综合征的一部分。

一、单基因遗传的肿瘤

人类单基因遗传的肿瘤种类虽然不少，但在全部肿瘤中所占的比例不大。其中较为多见的有视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、皮肤鳞癌、嗜铬细胞瘤和多发性神经纤维瘤等。视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB OMIM: 180200)为一种眼部恶性肿瘤，每20 000个活婴中即有1个患者，呈常染色体显性遗传。发病年龄较早(常在4岁以内)，多累及双眼。此外，在

笔记

人群中还有一种视网膜母细胞瘤呈散发状态，发病年龄较晚，且多为单侧性。总之，单基因遗传的肿瘤往往发病较早，但临床上并不多见。

二、多基因遗传的肿瘤

多基因遗传的肿瘤大多是一些常见的恶性肿瘤，环境因素往往起主导作用。如乳腺癌、胃癌、肺癌、前列腺癌和子宫颈癌等，患者一级亲属的患病率都显著高于群体患病率。

例如对肺癌的研究提示，吸烟为本病的主要诱因，但也与遗传因素有关。芳烃羟化酶(arylhydrocarbon hydroxylase，AHH)的活性便与肺癌易感性相关联。AHH 是一种氧化酶，又是一种诱导酶，其诱导活性的高低受遗传因素控制。AHH 的诱导活性具有遗传多态性，人群中 45% 呈低诱导，46% 呈中等诱导，9% 呈高诱导。肺癌患者几乎没有低诱导表型，而高诱导表型达 30%。已知 AHH 可与体内其他氧化酶一起，使吸入人体内的多环碳氢化合物活化为致癌环氧化物。提示 AHH 活性高者易将香烟中的多环碳氢化合物活化为致癌物，故易患肺癌。目前认为，AHH 诱导活性的多态性是肺癌易感性的重要遗传因素。

三、染色体畸变与肿瘤发生

自 1960 年 Nowell 与 Hungerford 首次证明特征性的染色体畸变(Ph 染色体)与恶性肿瘤(慢性粒细胞性白血病)相关以来，人们不仅认识到染色体异常是肿瘤细胞的一大特征，还对肿瘤发生的染色体机制做了大量探索。

大多数恶性肿瘤细胞的染色体为非整倍体，而且在同一肿瘤内染色体数目波动的幅度较大。恶性肿瘤发展到一定阶段往往出现 1~2 个比较突出的细胞系，细胞系内全部细胞的染色体数目和结构都相同。在某种肿瘤内，如果某种细胞系生长占优势或细胞百分数占多数，此细胞系就称为该肿瘤的干系(stemline)。干系的染色体数目称为众数(model number)。细胞生长处于劣势的其他核型的细胞系称为旁系(sideline)。

在正常组织中，干系就是以 46 为众数的细胞系，其众数的百分比一般可达 98%~100%。在恶性肿瘤中，众数可以是 46(多为假二倍体)，也可为其他数目。但众数细胞百分比较低，一般约 20%~30%。

在肿瘤细胞内常见到结构异常的染色体，如果一种异常的染色体较多地出现在某种肿瘤的细胞内，就称为标记染色体(marker chromosome)。同一个干系内的标记染色体往往相同，说明肿瘤起源于同一个祖细胞。标记染色体是恶性肿瘤的特点之一，可分为特异性与非特异性两种。

特异性标记染色体是经常出现于同一种肿瘤内的标记染色体。突出的例子是慢性粒细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia，CML)(OMIM：608232)中的费城染色体(Philadelphia chromosome，Ph 小体)。Ph 小体是第 9 号染色体长臂和第 22 号染色体长臂相互易位后所形成的比 22 号小的畸变染色体。22q 断裂段易位至 9 号染色体长臂末端，即 t(9；22)(q34；q11)(图 16-1)。95% 的 CML 患者为 Ph 阳性，且发现于 CML 早期患者的骨髓细胞中，故有早期诊断的价值。据报道，化疗后 Ph 小体可消失，因而 Ph 小体的有无又可作为判定治疗效果的一种指标。

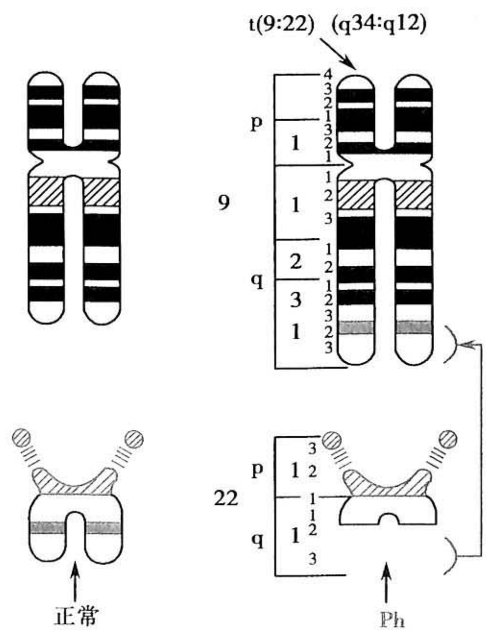


图 16-1　Ph 小体的形成

有些染色体异常不属于某种恶性肿瘤所特有，即

同一种恶性肿瘤内可能有不同的染色体异常；或同一类的染色体异常可出现于不同恶性肿瘤中。此外，由于显带技术等的普遍应用，人们注意到了标记染色体的形成机制，还注意到了像 Ph 小体这种标记染色体在 CML 不同病期的变化现象，使得人们联想到染色体的某些变化（如染色体重排断裂点、脆性部位等）可能是肿瘤发生的原因。

四、遗传性缺陷或疾病与肿瘤发生

某些遗传性缺陷或疾病具有易患某些恶性肿瘤的倾向性，称为肿瘤的遗传易感性。恶性肿瘤有时则成为这些遗传性缺陷或疾病的一部分。

共济失调性毛细血管扩张症（ataxia telangiectasia，AT）（OMIM：208900）是一种罕见的 AR 遗传病，发生率为 1/40 000~1/100 000。其主要的临床表现是进行性小脑共济失调，肺部反复感染，以及眼和面部皮肤的毛细血管扩张。其他特征包括对射线的杀伤作用异常敏感，染色体具不稳定性，易患白血病或淋巴瘤、免疫缺陷等。以前一直认为该病呈多基因遗传。但经过近 40 年的研究，AT 的致病基因 *ATM* 终于在 1995 年被克隆，同时也确定 AT 为单基因遗传病。

Bloom 综合征（Bloom syndrome，BS）（OMIM：210900）常见的临床表现包括：身材矮小，慢性感染，免疫功能缺陷，日光敏感性面部红斑和轻度颜面部畸形，且多在 30 岁前发生各种恶性肿瘤和白血病。现已发现几百例 BS 患者，其中不少为犹太籍，从而提示本病具有明显的种族差异性。染色体不稳定性或基因组不稳定性是 BS 患者细胞遗传学的显著特征，主要表现在：①体外培养的 BS 细胞株的染色体易发生断裂并易形成结构畸变；体内 BS 细胞如颊黏膜细胞在分裂间期常可见细胞内出现多个微核结构；② BS 细胞的染色体易位发生在染色体的同源序列之间，从而出现频发的姐妹染色单体交换现象；③不但在编码序列之间，而且在非编码序列之间也同样存在 BS 体细胞的断裂性突变；④培养的 BS 细胞中常见四射体结构，尤其常见于短期培养的 BS 淋巴细胞中，但在正常人的细胞中却罕见。

着色性干皮病（xeroderma pigmentosum，XP）（OMIM：278780）是一组罕见的、致死性 AR 遗传病，发生率为 1/250 000。XP 的主要临床特点为早发的起源于皮肤上皮鳞状细胞或基底细胞的皮肤癌，此外还包括性发育不良、生长迟缓、伴智力低下的神经异常、小头和神经性耳聋。XP 患者皮肤有许多色素斑点，常常是皮肤癌的发生部位。此外，也易患一些其他恶性肿瘤，包括恶性黑色素瘤、肉瘤、腺癌等。患者对光极敏感，皮肤、眼和舌部易受损；还有神经系统异常且学习能力差。一般情况下，紫外线（UV）辐射促使相邻嘧啶形成稳定的连结，如 T 与 T 连结（T-T），C 与 T 连结（C-T），C 与 C 连结（C-C）。这种成对共价连接的核苷酸称为二聚体。在这三种类型的二聚体中，胸腺嘧啶二聚体 T-T 出现频率最高。UV 也可导致其他类型的核苷酸交联。除此之外，一些化合物也具有核苷酸交联剂的作用，另一些种类的化合物可为 DNA 碱基添加化学基团。二聚体核苷酸交联和核苷酸特异侧基破坏了染色体结构并导致突变。核苷酸切除修复（NER）系统切除这些受损的 DNA 核苷酸并重建正常核苷酸序列。例如，经 UV 辐射后，NER 系统蛋白质结合到 DNA 胸腺嘧啶二聚体，NER 系统的 DNA 解旋酶在二聚体处向两个方向解开 DNA 双螺旋，核酸内切酶切断二聚体及两侧延伸的受损 DNA 单链，包括清除二聚体的寡核苷酸片段，然后由 DNA 聚合酶填补这段缺口，再由 DNA 连接酶封闭这条 DNA 链。真核细胞中 NER 系统具有 30 多种蛋白质。由于核苷酸切除修复途径缺陷，XP 细胞对 UV 辐射高度敏感。XP 患者至少分为 7 种互补型，A 至 G（也称为 XP 变异型），推测至少有 7 种不同的基因产物参与 NER。

Fanconi 贫血症（Fanconi anemia，FA）（OMIM：227650）属于 AR 遗传病，发病率约为 1/350 000。主要表现为各类起源于骨髓细胞的血细胞发育受阻（全血细胞减少症）。主要的身体和发育异常有：骨骼畸形、脑损伤、心脏和胃肠道缺陷。儿童期癌症发生危险性也增高，尤其是急性白血病。在培养的 FA 细胞中普遍存在染色体不稳定，包括染色体断裂等。FA 细胞主要对一些化合

笔记

物如丝裂霉素C、双环氧丁烷、顺铂反应敏感，并由此导致在一个DNA链内或两条互补链之间的两个核苷酸之间形成交联。一般情况下，FA细胞在一定浓度的交联剂存在时停止生长并死亡，而野生型细胞则很少出现这种情况。

另外，18三体综合征易患肾母细胞瘤；Bruton型无丙种球蛋白血症患者易患白血病的风险是正常人的近1000倍。

第二节 癌 基 因

基因改变是肿瘤起源与发展的分子基础。能够使细胞发生癌变的基因统称为癌基因（oncogene）。癌基因原是正常细胞中的一些基因，为细胞生长发育所必需。一旦这些基因在表达时间、表达部位、表达数量及表达产物结构等方面发生了异常，就可以导致细胞无限增殖并出现恶性转化。

一、癌基因控制细胞正常生长与发育

癌基因是一类影响正常细胞生长和发育的基因。如果癌基因发生改变或过量表达，就会引起细胞失控性生长、最终转为恶性。许多癌基因是由正常的原癌基因（proto-oncogene，pro-onc）突变而来，原癌基因是一类控制细胞增殖与分化的基因。目前已经确定了至少340个人类癌基因（家族），包括与之对应的正常的原癌基因（表16-1）。

许多已定性的人类癌基因与从致癌的RNA病毒中分离出的病毒癌基因（viral oncogene，v-onc）有关联。从病毒中分离出的遗传物质可以使正常细胞发生转化而恶变，因而基因在肿瘤的发生中起关键作用。一类称为反转录病毒（retrovirus）的RNA病毒在反转录酶（reverse transcriptase）的作用下可将RNA反转录为DNA，这种病毒DNA可以整合到作为宿主的人的染色体DNA中进行表达。从*Rous*肉瘤病毒中得到*src*癌基因的研究发现，*src*癌基因并不是真正的病毒基因，而是由一个祖先的病毒经转导（transduction）而携带出的宿主基因，这个相应的宿主基因就是第一个被发现的原癌基因。相对于病毒癌基因，细胞中正常的原癌基因又被称为细胞癌基因（cellular oncogene，c-onc）。后来发现许多原癌基因都有其相应的RNA肿瘤病毒。DNA肿瘤病毒（如*SV40*和多形瘤病毒）的癌基因，不是从原癌基因转导而来，而是病毒本身的基因。原癌基因在进化上有高度的保守性，例如，原癌基因*H-ras*和其对应的蛋白质在酵母和人等生物体中均有发现，表明其蛋白对维持基本的生命活动是必不可少的。原癌基因的蛋白产物在信号转导和细胞生长的调控方面起重要作用，当这些调节或转导发生改变时，细胞即可能发生恶性转化。

细胞癌基因按照其功能不同可以分为：①蛋白激酶类细胞癌基因的产物为某种生长因子受体，与生长因子结合后，形成蛋白质酪氨酸激酶，触发细胞内的一系列反应。例如，$ERBB_1$癌基因的产物为表皮生长因子受体。②信号传递蛋白类细胞癌基因可进一步分为两种。一是与膜相联系的，它们的产物为一类蛋白质酪氨酸激酶，可把ATP末端的磷酸基转移到其他蛋白质的酪氨酸残基上，从而改变其功能，影响细胞的生长和分化。例如，*src*癌基因与膜相联系，其产物影响胚胎发育、细胞骨架和细胞外形；二是细胞质的，它们的产物是一类蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶，位于细胞质内，可把ATP末端的磷酸基转移到其他蛋白质的丝氨酸或苏氨酸残基上，改变其功能，影响细胞的生长和分化。例如，*pim*癌基因就属于本家族。③生长因子类细胞癌基因的产物是某种生长因子，刺激细胞增生。例如，*sis*癌基因的产物是血小板生长因子（PDGF）β链，可促进间质细胞的有丝分裂。④核内转录因子类细胞癌基因的产物多与细胞核结合，调节某些基因转录和DNA的复制，促进细胞的增殖。例如，*myc*癌基因的产物与DNA结合后可引起DNA的复制。

笔记

表 16-1　癌基因分类及其与肿瘤的关系

癌基因	激活机制	肿瘤发生	原癌基因
生长因子类：			
SIS		神经胶质瘤 / 纤维肉瘤	*PDGF* β- 链
KS3	DNA 转染	Kaposi 肉瘤	*FGF* 家族成员
HST	DNA 转染	胃癌	*FGF* 家族成员
缺乏蛋白激酶活性的受体类：			
Mas	DNA 转染	乳腺癌	血管紧张肽受体
酪氨酸激酶类：膜内在蛋白质、生长因子受体			
EGFR	扩增	鳞状细胞癌	酪氨酸蛋白激酶 EGFR
v-fms		肉瘤	酪氨酸蛋白激酶 CSF-IR
v-kit		肉瘤	酪氨酸蛋白激酶干细胞因子 R
v-ros		肉瘤	酪氨酸蛋白激酶
MET	重排	MNNG 治疗的人骨癌细胞系	酪氨酸蛋白激酶 HGF/SFR
TRK	重排	结肠癌	酪氨酸蛋白激酶 NGFR
NEU	点突变、扩增	神经母细胞瘤、乳腺癌	酪氨酸蛋白激酶
RET	重排	多发性内分泌腺瘤 2A 和 2B 型	酪氨酸蛋白激酶 GDNFR
酪氨酸激酶类：与膜有关的			
SRC		结肠癌	酪氨酸蛋白激酶
v-yes		肉瘤	酪氨酸蛋白激酶
v-fgr		肉瘤	酪氨酸蛋白激酶
v-fps		肉瘤	酪氨酸蛋白激酶
v-fes	染色体易位	肉瘤	酪氨酸蛋白激酶
BCR/ABL		慢性粒细胞白血病	酪氨酸蛋白激酶
G 蛋白类：			
H-RAS	点突变	结肠癌、肺癌、胰腺癌	GTP 酶
K-RAS	点突变	急性粒细胞白血病、甲状腺癌、黑素瘤	GTP 酶
N-RAS	点突变	癌、黑素瘤	GTP 酶
Gsp	点突变	甲状腺癌	$G_6α$
Gip	重排	卵巢癌、肾上腺癌	$G_1α$
GEF 蛋白家族			
Dbl		弥散性 B 细胞淋巴瘤	GEF 的 ρ 和 Cdc42Hs
Ost	重排	骨瘤	GEF 的 ρA 和 Cdc42Hs
Tiam-1		T 细胞淋巴瘤	GEF 的 Rac 和 Cdc42Hs
Vay		造血细胞恶性肿瘤	GEF 的 Ras?
Lbc		粒细胞白血病	GEF 的 ρ
丝氨酸 / 苏氨酸激酶：			
细胞质的			
v-mos		肉瘤	丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶
v-raf	原病毒插入	肉瘤	丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶

笔记

续表

癌基因	激活机制	肿瘤发生	原癌基因
pim-1		T细胞淋巴瘤	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶
细胞质调控因子			
v-crk			SH-2/SH-3衔接子
核蛋白质家族	基因扩增		
v-myc	基因扩增	髓细胞瘤样癌	转录因子
N-MYC		神经母细胞瘤、肺癌	转录因子
L-MYC		肺癌	转录因子
v-myb		成髓细胞瘤病	转录因子
v-fos		骨瘤	转录因子AP1
v-jun		肉瘤	转录因子AP1
v-ski		癌	转录因子
v-rel		淋巴细胞白血病	突变型NFκB
v-ets		成髓细胞瘤病	转录因子
v-eRB1A		成红细胞增多症	突变型硫氧还蛋白受体

二、原癌基因突变与肿瘤发生

细胞中原癌基因可以通过一些机制而被激活，出现基因表达或过表达，从而使细胞癌变。不同的癌基因其激活的机制与途径不同，一般分为4种情况。

(一)点突变

原癌基因中由于单个碱基突变而改变编码蛋白的功能，或使基因激活并出现功能变异。原癌基因点突变是癌的早期变化，具有明显的始动作用。早期的一个重要发现是对从膀胱癌细胞系的*ras*癌基因的分析得来的：癌基因与对应的原癌基因仅有一个碱基的差异，即第12位密码子GGC突变为GTC，使甘氨酸变为缬氨酸，这种肿瘤体细胞中的点突变便产生了能刺激细胞发生转化的异常蛋白。癌基因在细胞水平呈显性，一个等位基因的突变足以使正常细胞发生恶变。Ras蛋白是一个位于细胞膜内部，存在于细胞膜上的信号转导蛋白。当它被细胞外因子激活时，便会从GDP状态变为有活性的GTP状态，产生刺激细胞生长的信号。而突变的Ras蛋白始终处于被激活的GTP活性状态。现已在许多肿瘤中发现了*ras*基因的点突变。

(二)染色体易位

由于染色体断裂与重排导致细胞癌基因在染色体上的位置发生改变，使原来无活性或低表达的癌基因易位至一个强大的启动子、增强子或转录调节元件附近，或由于易位而改变了基因的结构并与其他高表达的基因形成所谓的融合基因，进而控制癌基因的正常调控机制的作用减弱，并使其激活及具有恶性转化的功能。

在慢性粒细胞白血病中，可在造血干细胞中观察到第9号染色体与第22号染色体的易位，结果第22号染色体上的原癌基因*abl*易位到9号染色体的*bcr*(breakpoint cluster region)基因处，*bcr* DNA序列与*abl*序列相连表达形成一个融合蛋白，它比正常的abl蛋白要长，但酪氨酸激酶活性增强。尽管正常abl蛋白与BCR蛋白的功能还不清楚，但融合蛋白被认为改变了恶性造血细胞中abl正常蛋白的功能和表达。用反转录病毒载体构建的*bcr/abl*融合基因导入正常鼠的骨髓中，结果实验鼠发生了血细胞癌，其中也包括慢性粒细胞白血病，该结果表明Ph染色体的这种易位可能是引起癌变的原因。

细胞遗传学上的变化为肿瘤的标志，并且晚期肿瘤或更恶性化的肿瘤及浸润阶段的肿瘤比早期肿瘤更常见。许多肿瘤发生方面的细胞遗传学研究来自白血病，研究的焦点在于这些异常

笔记

的细胞遗传学及分子基础，现在看来其中的许多异常涉及原癌基因，并且可能激活了原癌基因的表达。

（三）基因扩增

在肿瘤细胞尤其是神经系统肿瘤中经常可以看到基因扩增（gene amplification）现象。扩增的 DNA 片段在细胞遗传学上往往以两种方式存在而可以检测到，即双微体（double minutes，DM）（图 16-2）和均染区（homogeneously staining regions，HSRs）（图 16-3）。前者是在染色体的某一位置上可以看到的串联扩增现象，后者则是一个独立存在的小染色体。在神经母细胞瘤的染色体显带中，可以看到一个比正常染色体加长的不显带的均匀染色区。均染区及双微体是如何及为何产生的还不大清楚，研究发现被扩增的区域包括原癌基因的过量拷贝，如在 40% 的神经母细胞瘤细胞中，*N-myc* 原癌基因被扩增了 200 倍以上。这种基因扩增被认为可产生原癌基因的过量表达。

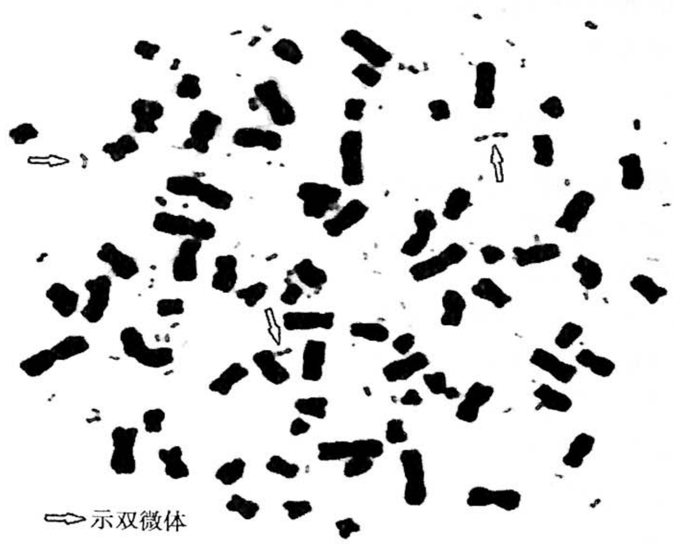


图 16-2　肿瘤细胞染色体的双微体

注：在肿瘤细胞有丝分裂中期应用 Giemsa 染色可见许多拷贝的“双微体”

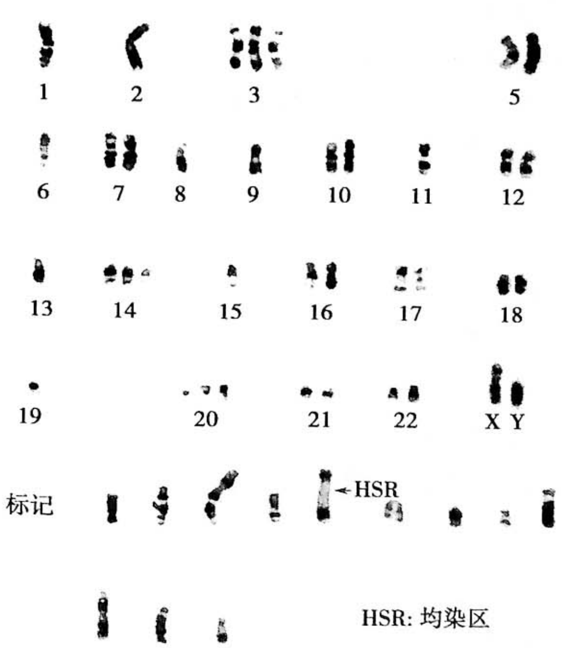


图 16-3　肿瘤细胞染色体的均染区

在 G 显带肿瘤细胞有丝分裂中期 7p 上可见均染区

笔记

(四) 病毒诱导与启动子插入

原癌基因附近一旦被插入一个强大的启动子,如反转录病毒基因组中的长末端重复序列(long terminal repeat sequence, LTR),也可被激活。

第三节　肿瘤抑制基因

肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)也称抑癌基因(anti-oncogene)。肿瘤抑制基因的概念最初是20世纪60年代在肿瘤细胞与正常细胞杂交研究的基础上提出的。正常细胞与肿瘤细胞融合形成的杂交细胞不具备肿瘤细胞表型,此外,正常细胞的染色体可以逆转肿瘤细胞表型。因此,人们提出了正常细胞中可能存在抑制肿瘤发生的基因,称为肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene, TSG)。自从1986年在人类恶性肿瘤中首次发现肿瘤抑制基因 *RB* 以来,目前已经发现并确认了90多种肿瘤抑制基因,如 *TP53*、*RB* 等。许多人类遗传性肿瘤综合征常常伴有肿瘤抑制基因的缺失或失活。

一、与视网膜母细胞瘤相关的 *RB1* 基因

如果说原癌基因的产物助长了细胞的生长,那么肿瘤抑制基因则对细胞的异常生长和恶性转化起抑制作用。原癌基因的突变是显性的,而大多肿瘤抑制基因的突变表现为隐性,即当肿瘤抑制基因的两个等位基因因缺陷而失去功能时即可促使细胞发生恶变。

视网膜母细胞瘤是婴儿视网膜发生的恶性肿瘤,发病率约1/20 000个活婴,大约40%的视网膜母细胞瘤是遗传性的,子代通过生殖细胞遗传一个突变的 *RB1* 基因。如果在一个视网膜细胞中发生一次体细胞突变,剩下的另一个正常等位基因失活则可产生肿瘤。患病的幼童大多双眼均受累,家族性视网膜母细胞瘤往往表现为显性遗传及外显不全。另有约60%的视网膜母细胞瘤是散发性的,这些病例的视网膜母细胞,往往一个细胞中的2个 *RB1* 等位基因因体细胞突变而失活,由于这种情况的发生比较稀有,所以往往发病时只表现为单侧肿瘤,而且比家族性视网膜母细胞瘤发病年龄要晚。

Knudson 用二次突变假说(two-hit hypothesis)来解释视网膜母细胞瘤的遗传性与散发性,也可解释遗传性视网膜母细胞瘤的显性遗传与肿瘤抑制基因(隐性基因)的关系。二次突变假说认为遗传性视网膜母细胞瘤家族连续传递时,已经携带了一个生殖细胞系(germline)的突变,此时若在体细胞(如视网膜细胞)内再发生一次体细胞突变,即产生肿瘤,这种事件较易发生,故发病年龄较早;而散发性的视网膜母细胞瘤是由于一个细胞内的两次体细胞突变而产生的,发生率较低或不易发生,因而发病年龄一般较晚(图16-4)。

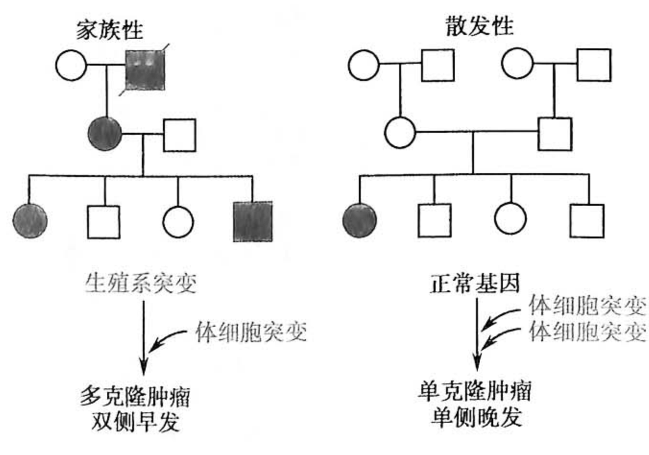


图16-4　遗传性肿瘤与散发性肿瘤的比较及二次突变假说的解释

RB1 基因定位于 13q14.1-q14.2，全长约 200kb，有 27 个外显子，编码 924 个氨基酸残基的核磷蛋白（$Pl110^{RB1}$），相对分子质量为 110kD。*RB1* 编码的蛋白调控着细胞的分裂与增殖，它可结合于 E_2F 蛋白并使其失活，而 E_2F 蛋白属一种转录因子，是细胞分裂由 G_1 期进入 S 期的必要蛋白。*RB1* 基因是研究较早的一个肿瘤抑制基因，不仅在视网膜细胞中表达，也在其他组织中表达。

二、*TP53* 等其他肿瘤抑制基因

通过对家族性肿瘤，如 Wilms 瘤、家族性肠息肉瘤、Ⅰ型神经纤维瘤、Li-Fraumeni 综合征等的研究，还定性了其他一些肿瘤抑制基因（表 16-2）。尽管在大多数情况下，这些家族性肿瘤呈 AD 遗传，但其发生需要相应的肿瘤抑制基因的基因座上两个等位基因的全部失活。第一次失活或突变可由家系传递的生殖细胞而来，也可由体细胞突变而来；第二次突变则由体细胞产生，由于肿瘤是克隆发生的，故一个组织的许多细胞中，只要有一个细胞发生上述的两次突变即可引起肿瘤的产生。另外，肿瘤抑制基因也与其他几个常见的非遗传性肿瘤（如结肠癌）有关。

表 16-2　肿瘤抑制基因与肿瘤形成的关系

肿瘤抑制基因	相关遗传性肿瘤综合征	有体细胞突变的恶性肿瘤	编码蛋白的功能
RB1	家族性视网膜母细胞瘤	视网膜母细胞瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、食管癌等	转录调节因子；E2F 结合区
TP53	Li-Fraumeni 综合征	存在于大约 50% 的恶性肿瘤中（如前列腺癌、神经母细胞瘤等）	转录因子；调节细胞周期及凋亡
TP16	家族性黑色素瘤、家族性胰腺癌	存在于 25%~30% 不同类型恶性肿瘤中（如乳腺癌、肺癌等）	细胞周期依赖性激酶抑制因子（如 CDK4 及 CDK6）
TP19ARF	家族性黑色素瘤	存在于 15% 不同类型恶性肿瘤中	调节 MDM-2 蛋白的稳定性，继而调节 TP53 的稳定性；改变 TP16 基因的阅读框
APC	家族性腺瘤性结肠息肉病（FAP），Gardner 综合征，Turcot 综合征	结肠直肠癌、纤维样肿瘤	与微管结合，调节胞液中 β-CATENIN 蛋白的水平
BRCA1	遗传性乳腺卵巢癌	近 10% 卵巢癌，在乳腺肿瘤中少见	DNA 修复；与 RAD 51 及 BRCA2 形成复合物；转录调节
BRCA2	遗传性乳腺癌（男女均可发病），胰腺肿瘤等	极少数胰腺癌等	DNA 修复；与 RAD51 及 BRCA1 形成复合物
WT-1	WAGR，Denys-Drash 综合征	Wilms 瘤	转录因子
NF-1	Ⅰ型神经纤维瘤	黑色素瘤，神经母细胞瘤	TP21 RAS-GTP 酶
NF-2	Ⅱ型神经纤维瘤	神经鞘瘤，脑脊膜瘤，室管膜细胞瘤	位于膜旁，与细胞骨架相联系
VHL	Von-Hippel Lindau 综合征	肾肿瘤，血管网状细胞瘤	调节蛋白稳定性
MEN-1	1 型多发性内分泌肿瘤	甲状旁腺瘤，垂体瘤，胰腺内分泌瘤	未知
PTCH	基底细胞痣综合征，遗传性基底细胞瘤综合征	基底细胞皮肤癌，髓母细胞瘤	sonic hedgehog 因子的转膜受体；smoothened 蛋白负向调节因子

续表

肿瘤抑制基因	相关遗传性肿瘤综合征	有体细胞突变的恶性肿瘤	编码蛋白的功能
PTEN/MMAC1	Cowden 综合征；幼年性息肉病综合征的散发病例	神经胶质瘤，乳腺癌，前列腺癌，滤泡型甲状腺癌，头颈部鳞状细胞癌	磷酸肌醇 -3- 磷酸酯酶；蛋白激酶磷酸酯酶
DPC4	家族性幼年性息肉病综合征	近 50% 胰腺肿瘤、10%~15% 结肠直肠癌存在突变	TGF-β 信号通路中的转录因子
E-CAD	家族性弥散型胃癌；小叶型乳腺癌	胃癌（弥散型），小叶型乳腺癌，其他类型肿瘤中突变少见	细胞 – 细胞间黏附分子
LKB1/STK1	Peutz-Jeghers 综合征	结肠直肠癌中突变少见	丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶
EXT1	遗传性多发性外生骨疣	未知	糖基转移酶；肝素硫酸盐链的延长部分
EXT2	遗传性多发性外生骨疣	未知	糖基转移酶；肝素硫酸盐链的延长部分
TSC1	结节性硬化症	未知	未知；参与胞浆小泡定位
TSC2	结节性硬化症	未知	垂体 GTP 酶激活的 RAP1 及 RAB5 蛋白；高尔基体定位
MSSH2、*MLH1*	遗传性非息肉型结肠癌	结肠直肠癌，胃癌，子宫内膜癌	DNA 错配修复

在肿瘤抑制基因的研究中还发现，同一个基因的缺失或失活可在几种常见的肿瘤中发现，如位于 17p 上的 *TP53* 基因的异常或失活在散发性肺癌细胞和乳腺癌细胞中均有发现；*RBI* 基因在所有的小细胞肺癌和其他许多类的肺癌中均有失活，但在结肠癌中没有发生变化。二次突变假说中第二次突变或遗传改变的情况还不很清楚，现在看来，肿瘤的恶性化潜能的发展需要不同基因座上的多次突变。

TP53 是最重要的抑癌基因。TP53 和 RB1 都是一类细胞周期的调控因子，它们使细胞维持在静止期甚至使细胞产生自杀作用，除非有合适的条件使细胞进入周期过程。TP53 的功能形式为一个四聚体，*TP53* 基因座上的两个等位基因均参与编码四聚体中的亚基，一个 *TP53* 等位基因的突变可以使整个的 TP53 活性丧失，*TP53* 的基因突变就表现为“显性负效（dominant negatives）”的特征。相反，RB1 蛋白为一个单聚体，*RB1* 座位上一个等位基因的突变几乎不产生什么影响，即 *RB1* 的突变对野生型来说是隐性的，这就与呈显性的癌基因和 *TP53* 基因的显性失活突变完全不同。与 *RB1* 基因类似，多数肿瘤抑制基因对野生型来讲是隐性的。

TP53 定位于 17p13.1，其编码的蛋白质含 375 个氨基酸残基，N 端 73 个氨基酸残基为调控活性区域，其中含有与 mdm-2 细胞周期蛋白结合的区域，*TP53* 基因受 *mdm-2* 基因编码蛋白的调控，缺失 *TP53* 功能的肿瘤组织有高表达的 *mdm-2* 基因。另外，还有一些与 *TP53* 相关的基因在人类肿瘤细胞中也发生突变，Cipl 蛋白的合成受 *TP53* 的控制，肿瘤组织也发现它的突变，*TP16* 基因也有突变发生。故许多人类肿瘤有控制细胞周期（即起负调作用）的基因突变，如 *RB1*、*TP53*、*mdm-2*、*Cipl*、*TP16* 和 *cyclin D*。因此，细胞周期控制因子的失活对肿瘤的发生是很重要的。

肿瘤抑制基因 *NM23* 编码由 153 个氨基酸残基组成的相对分子质量为 17kD 的蛋白。*NM23* 基因家族中有两个成员：*NM23H1* 和 *NM23H2*，均定位于 17q21.3，二者有高度的同源性。nm23 蛋白具有核苷二磷酸激酶的活性，还有嘌呤结合功能。*NM23* 基因是一种肿瘤转移抑制基因（tumor metastasis suppressor gene），表达水平在低转移性肿瘤中明显低于高转移性肿瘤。将 *NM23* 基因转染到高转移肿瘤细胞中，可使癌细胞转移潜能下降。目前发现 *NM23* 基因参与乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤的转移过程。

笔记

癌基因和肿瘤抑制基因的主要区别可见表 16-3。

表 16-3 癌基因和肿瘤抑制基因的主要区别

特征	肿瘤抑制基因	癌基因
正常功能	调控细胞的生长和增殖；某些肿瘤抑制基因可诱发凋亡	促进细胞的生长和增殖
突变（细胞水平）	隐性（2 个等位基因均失活）	显性（仅 1 个等位基因突变）
突变的蛋白质效应	功能失去（loss of function）突变	功能获得（gain of function）突变
种系基因突变导致的遗传性癌症综合征	可见于大多数肿瘤抑制基因	仅见于少数癌基因（如 *CDK4*、*KIT*、*MET* 和 *RET*）

三、基因杂合性丢失与肿瘤发生

通过对 *RB1* 基因与遗传性视网膜母细胞瘤患者基因座附近 DNA 多态性的研究发现，某些视网膜母细胞瘤患者的基因突变是由于 13q14.1-q14.2 区域的缺失或易位。这些患者的其他组织或正常组织细胞的许多基因座是杂合的，但相同的基因座在肿瘤组织中却是纯合的，故肿瘤组织中的 DNA 样本只含有一对 13 号同源染色体中一条染色体上的等位基因，表现出杂合性丢失（loss of heterozygosity，LOH）或缺失基因的完全表现。在遗传性视网膜母细胞瘤中，这个缺失或获得保留的异常 13 号染色体基因往往从其患病的双亲中遗传而来。单个等位基因的缺失可以产生 LOH，减数分裂时的重组或交换以及染色体不分离也是产生 LOH 的可能原因。

微卫星 DNA 或短串联重复（short tandem repeat，STR）DNA 多态性现象方便了对 LOH 的研究，并可用于基因诊断。Weissenbach 等（1992）以 STR 为标记的第 2 代连锁图取代了 RFLPs 的人类基因组连锁图，STR 呈孟德尔式遗传并有很高的杂合度，在基因诊断中很有价值。对于肿瘤抑制基因，可以利用其附近连锁的微卫星 DNA 多态标记检测 LOH。LOH 在 Wilms 瘤等许多肿瘤中均有发现，包括遗传性和散发性肿瘤。LOH 的发生同时也暗示了旁边可能存在着一个肿瘤抑制基因，从而可以进行新的肿瘤抑制基因的研究。

另外，某些肿瘤细胞或癌前病变细胞中的微卫星 DNA 重复序列的拷贝数有变化，称之为微卫星不稳定性现象（microsatellite instability，MSI）。MSI 在肿瘤的发生、发展中，也可能具有重要的作用。

第四节 肿瘤的多步骤、多阶段发生

现已达成共识：肿瘤的发生是多步骤、多阶段的，涉及多种相关基因包括癌基因和抑癌基因的变异。一种肿瘤会有多种基因的变化，而同一种基因的改变也会在不同种类肿瘤的发生中起作用，大多数肿瘤的发生与癌基因的活化和（或）抑癌基因的失活有关。美国麻省理工学院的 Land 等（1983）发现，若只用 *EJ-HA-RAS* 癌基因，仅能诱导体外培养的大鼠胚胎成纤维细胞发生过量增殖，但并未出现癌变。然而若将 *RAS* 癌基因与 *v-myc* 病毒癌基因共同转染，则能使这些细胞转化为癌细胞。由此可见，细胞癌变至少需要两种致癌基因的联合作用，每一个基因的改变只完成其中的一个步骤，另一些基因的变异最终完成癌变过程。其后这个观点得到了许多实验结果的进一步证实，并逐渐发展形成了被普遍认同的多步骤致癌（multistep carcinogenesis）假说，也称多步骤损伤学说（multistep theory）。

目前认为，细胞癌变往往需要多个癌相关基因的协同作用，要经过多阶段的演变，其中不同阶段涉及不同的癌相关基因的激活与失活。不同癌相关基因的激活与失活在时间上有先后顺序，在空间位置上也有一定的配合，故癌细胞表型的最终形成是这些被激活与失活的癌相关

笔记

基因共同作用的结果。在恶性肿瘤的起始阶段,原癌基因激活的方式主要表现为反转录病毒的插入和原癌基因点突变,而染色体重排、基因重组和基因扩增等激活方式的表现则意味着恶性肿瘤进入演进阶段。不同肿瘤发生中的癌基因活化途径并不相同,但其变化的形式可概括为两方面:一是转录水平的改变,通常是表现为活性增高,产生过量的与肿瘤发生有关的蛋白质,而导致细胞恶性转化。这类癌基因激活中只有数量的变化而没有质的改变,主要包括强启动子的插入和 DNA 片段的扩增等激活方式;二是转录产物的结构变化,产生结构异常的癌蛋白或者摆脱了调控基因的控制,出现异常的表达而导致细胞恶性转化。这类癌基因激活中涉及了质变,主要包括基因点突变和基因重组等激活方式。总而言之,正是由于各种原癌基因发生了量变和质变,导致表达异常,造成细胞分裂和分化失控,通过多阶段演变而转化为癌细胞,这就是多步骤致癌学说的基本观点。多步骤致癌原因除包括原癌基因的激活外,还包括病毒癌基因的整合,抑癌基因的突变或缺失,这些都是多步致癌过程的重要环节(图 16-5)。

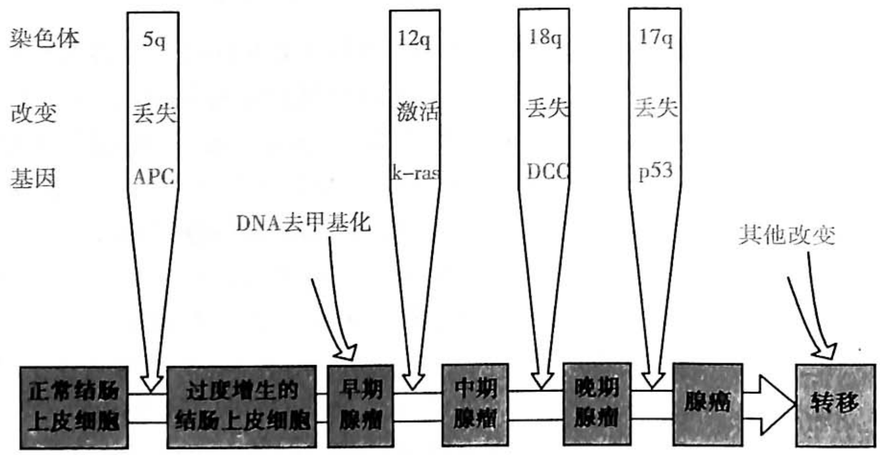


图 16-5 肿瘤多步骤发生的图解

图中:一个正常细胞转化为肿瘤细胞,至少需要发生两次遗传损伤。某些组织细胞可能需要两次以上的遗传损伤。生殖系恶性肿瘤的易患性可认为是此图向右推进一步

虽然肿瘤的发生及其演变同致癌或促癌因子、营养、激素、机体免疫状态以及机体遗传因素均有密切关系,但是正常细胞一旦恶变为恶性肿瘤细胞之后,仅产生与恶变后类似的恶性肿瘤细胞,并具有浸润和转移的特性。癌变的本质是遗传物质或遗传信息的变化。

近年来,肿瘤的分子遗传学、基因组学研究已经取得了一系列重大突破(http://cancer.gov/cancer information)。但要彻底揭示肿瘤的发生、发展机制尚有很大的距离,还需要借助于新思路、新技术和新理论,不断突破目前对肿瘤的认识,才能不断取得新的突破和新的进展。

Summary Points of Cancer Genomics

1. Cancer cells show two fundamental properties: abnormal cell proliferation and a propensity to spread and invade other parts of the body.

2. Cancers are clonal, meaning that all cells within a tumor originate from a single cell that contained a number of mutations.

3. The development of cancer is a multistep process, requiring mutations in several cancer-related genes.

4. Cancer cells show high rates of mutation, chromosomal abnormalities, genomic instability, and abnormal patterns of chromatin modifications.

笔记

5. Cancer cells have defects in cell-cycle progression, checkpoint controls, and programmed cell death.

6. Proto-oncogenes are normal genes that promote cell growth and division. When proto-oncogenes are mutated or misexpressed in cancer cells, they are known as oncogenes.

7. Tumor-suppressor genes normally regulate cell-cycle checkpoints and apoptosis. When tumor-suppressor genes are mutated or inactivated, cells cannot correct DNA damage. This leads to accumulations of mutations that may cause cancer.

8. The ability of cancer cells to metastasize requires defects in gene products that control a number of functions such as cell adhesion, proteolysis, and tissue invasion.

9. Inherited mutations in cancer-susceptibility genes are not sufficient to trigger cancer. Other somatic mutations in proto oncogenes or tumor-suppressor genes are necessary for the development of hereditary cancers.

10. Tumor viruses contribute to cancers by introducing viral oncogenes, interfering with tumor-suppressor proteins, or altering expression of a cell's proto-oncogenes.

11. Environmental agents such as chemicals, radiation, viruses, and chronic infections contribute to the development of cancer. The most significant environmental factors that affect human cancers are tobacco smoke, diet, and natural radiation.

（王培林）

笔记

第十七章　遗传病的诊断

诊断遗传病是一项复杂的工作，涉及儿科、妇产科、神经科、血液科、内科、外科多学科的密切配合，不仅需要高水平医师的参与，还需要先进的诊断仪器和辅助实验检测。

遗传病的诊断包括常规诊断和特殊诊断。常规诊断指与一般疾病相同的诊断方法，特殊诊断是指采用遗传学方法，包括染色体检查、基因分析、家系调查等，对遗传病的确诊非常关键。目前，临床对遗传病诊断包括：临症诊断、症状前诊断、产前诊断和植入前诊断。

第一节　临症诊断和症状前诊断

临症诊断（symptomatic diagnosis）是根据患者的各种临床表现进行检查、确诊和判断遗传方式，是遗传病诊断的主要内容。症状前诊断（presymptomatic diagnosis）则是对遗传上异常的个体采用各种措施，使他们在出现症状前从遗传上予以确认，从而既有助于"患者"在其组织器官尚未出现器质性病变前的有效治疗，也有助于遗传咨询，即对那些尚未表现出症状的严重遗传异常者进行劝阻结婚或绝育后再结婚。

一、病史、症状和体征

（一）病史

病史采集主要是通过采集对象的主观描述和相关个体的病案查询来完成，同时还要收集家族史、婚姻生育史和患者发病时间等相关信息。遗传病大多有家族聚集倾向和特定的遗传规律，因而病史采集的真实性和完整性对后续的分析和研究至关重要。另外，还要根据不同的遗传病进行特定的调查。著名医学家 Childs 曾明确提出："to fail to take a good family history is bad medicine"。

（二）症状与体征

遗传病具有与其他疾病相同或相似的体征，可能还有其特异性，这些都为初步诊断提供线索。大多数遗传病在婴儿或儿童期就有相应的体征和症状，因此，除观察体貌特征外，还要注意患者的身体生长发育、智力发育、性器官和副性征的发育是否存在异常。

二、家系分析

根据对患者及家族成员发病情况的调查结果绘制系谱，大大有助于区分单基因病和多基因病，以及遗传方式。系谱分析时应注意完整性和准确性。在单基因遗传分析中要特别注意外显不全，延迟显性，显、隐性的相对性，新的突变产生，遗传印记，动态突变，线粒体病的进行性，以及遗传异质性等问题，避免误判以及发病风险的错误估计。

三、细胞遗传学检查

细胞遗传学检查，即染色体检查与核型分析，是应用较早的遗传病诊断手段。随着显带技术，特别是高分辨染色体显带技术的出现和改进，能够更准确地判定和发现更多的染色体畸变，确诊新的微小畸变综合征。利用染色体显带技术，还可以对某些疾病在染色体水平发现一些原发性改变，如肿瘤、发育缺陷、心血管疾病等，把疾病相关基因确定在一个较小的范围内，便于进一步研究。

笔记

用于染色体检查标本主要有外周血，绒毛，羊水中胎儿脱落细胞和胎儿的脐带血，骨髓、胸

腹水、手术切除的病理组织等。染色体检查适应证包括：明显智力发育不全者；生长迟缓或伴有其他先天畸形者；夫妻之一有染色体异常，如平衡异位，嵌合体等；已生育有染色体异常或先天畸形患儿的夫妇；多发性流产妇女及其丈夫；原发性闭经和女性不育症者；无精子症和男性不育症者；两性畸形者；疑为先天愚型的患儿及其父母；智力低下并伴有大耳、大睾丸和多动症者；30 岁以上的高龄孕妇等。

染色体原位杂交是应用标记的 DNA 片段（探针），与玻片标本上的细胞、染色体，以及间期的 DNA 或 RNA 杂交，对特定核酸片段位置和定量分析的技术。通常采用生物素、地高辛等标记探针，原位杂交后，用荧光染料标记的生物素亲和蛋白、抗亲和蛋白的抗体进行免疫检测和杂交信号放大，使探针杂交的区域发出荧光，这种方法称荧光原位杂交（FISH），灵敏度高，特异性强，可以检测染色体微小结构异常，也可应用在基因定位和基因制图等领域。另外，双色 FISH、多色 FISH、染色体涂染和 aCGH 等先进技术的应用，都已大大提高了染色体畸变的检出率和准确性。

四、生化检查

生化检查是遗传病诊断中的重要辅助手段，包括临床生化检验和针对遗传病的特殊检查，主要是对由于基因突变所引起的酶和蛋白质定量和定性分析，对单基因病和先天性代谢病进行诊断。

目前已知的多种遗传性代谢病中，一般由于基因突变、基因缺失、基因表达失调或翻译后加工修饰缺陷所致。目前临床主要对酶活性和代谢产物进行检测，以血液和尿液为主要检材，可采用滤纸片法和显色反应进行检测，随着对遗传病发病机理认识的不断深入和检测方法的改进，生化检测将更加简便、快捷。

五、基因诊断

基因诊断是利用分子生物学技术，检测 DNA、RNA 结构或基因表达水平变化，从而对疾病做出诊断的方法。详见本章第三节。

第二节　产前诊断和植入前诊断

产前诊断（prenatal diagnosis）是以羊膜穿刺术和绒毛取样等技术，对羊水、羊水细胞和绒毛进行遗传学和生化检查分析，对胎儿的染色体和基因进行分析诊断，是预防遗传病患儿出生的有效手段。

一、产前诊断的对象

根据遗传病的危害程度和发病率，可将产前诊断的对象排列如下：①夫妇之一有染色体畸变，特别是平衡易位携带者，或生育过染色体病患儿的夫妇；② 35 岁以上的孕妇；③夫妇之一有开放性神经管畸形，或生育过这种畸形患儿的孕妇；④夫妇之一有先天性代谢缺陷，或生育过这种患儿的孕妇；⑤ X 连锁遗传病致病基因携带者孕妇；⑥有习惯性流产史的孕妇；⑦羊水过多的孕妇；⑧夫妇之一有致畸因素接触史的孕妇；⑨有遗传病家族史，又系近亲结婚的孕妇。

应当注意，已出现先兆流产、妊娠时间过长以及有出血倾向者的孕妇不宜做产前诊断。

二、产前诊断的方法

产前诊断的常规方法有无创（伤）性和有创（伤）性两类，无创性方法有 B 超检查，孕妇血液与尿液检测，CT、X 线和核磁共振等；有创性方法有羊膜穿刺、绒毛取样和胎儿镜等。

笔记

（一）B超

B超是一种相对安全无创的检测方法，是首选的诊断方法，能够详细检查胎儿的外部形态和内部结构，可对多种遗传性疾病进行早期诊断，这些疾病包括，神经管缺陷、脑积水、无脑畸形；唇、腭裂，颈部淋巴管瘤；先天性心脏病；支气管及肺部发育异常，胸腔积液；肢体缺陷；先天性单侧肾缺如、多囊肾；先天性幽门狭窄、先天性巨结肠等。

（二）羊膜穿刺法

羊膜穿刺技术是产前诊断的基本方法之一，即在B超的监护与引导下，无菌抽取胎儿羊水（图17-1），对羊水中的胎儿脱落细胞培养，进行染色体、基因和生化分析。例如，羊水中甲胎蛋白浓度过高时，提示胎儿可能有脊柱裂、脊髓脊膜膨出和脑积水等异常。羊膜穿刺操作一般在妊娠15~17周进行，发生感染、流产及其他妇科并发症的风险相对较小（约1%）。

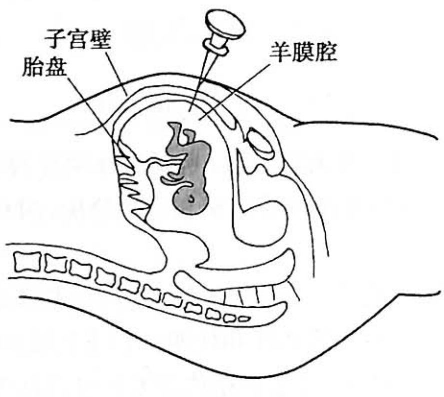


图17-1　羊膜穿刺示意图

（三）绒毛取样法

绒毛取样法在妊娠早期诊断中最为常见，一般于妊娠10~11周进行。该技术也是在B超监护下，用特制的取样器，从孕妇阴道经宫颈进入子宫，沿子宫壁到达取样部位后，吸取绒毛（图17-2）。绒毛取样的优点是检查时间早，根据检测结果认为有必要进行选择性流产时，给孕妇带来的损伤和痛苦相对较小。缺点是取样标本容易被污染，胎儿和母体易感染和操作不便等，引起流产的风险是羊膜穿刺法的2倍。

绒毛样本可用于诊断染色体病，代谢病，胎儿性别鉴定，生化检测和DNA分析。

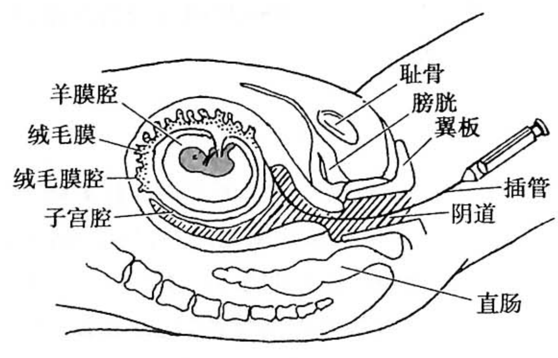


图17-2　绒毛取样法示意图

（四）脐穿刺

脐穿刺是在B超的监护下，用细针经腹壁、子宫壁进入胎儿脐带，并抽取胎儿血液样本进行诊断。本方法适宜妊娠18周进行，常作为因错过绒毛或羊膜穿刺取样最佳时机，或羊水检查失败的补救措施，还可检测胎儿血液系统疾病，先天性免疫缺陷等。

笔记

（五）胎儿镜检查

又称羊膜腔镜或宫腔镜检查。宫腔镜进入羊膜腔后，直接观察胎儿是否有畸形、性别和发育状况如何，可以同时抽取羊水或胎儿血样进行检查，还可进行宫内治疗。因此，理论上这是一种最为理想的方法。但由于操作困难和易引起多种并发症，目前还不能被广泛接受。胎儿镜检查的最佳时间是妊娠 18~20 周。

（六）分析孕妇外周血中的胎儿细胞以及游离的胎儿 DNA 或 RNA

目前用于产前诊断材料的获得，对于胎儿和母体都存在不同程度的创伤性和风险，为克服这一难题，从 20 世纪 90 年代末，人们开始探索一种无创伤性的产前诊断方法，即利用妊娠期少量胎儿细胞可以通过胎盘进入母体血液中这一现象，采用流式细胞仪分离、磁激活细胞分选、免疫磁珠法、显微操作分选法以及分子细胞遗传学技术等，分离和分析胎儿有核细胞以及血清中游离的胎儿 DNA 或 RNA，从而进行无创性基因诊断。显然，这一方法是产前诊断的未来发展方向。但是，能够富集的胎儿细胞以及血清中游离的胎儿 DNA 或 RNA 含量相对较少，成为本技术的最大发展障碍。

三、植入前诊断

随着人工授精，试管婴儿和胚胎移植的开展，以及单个细胞基因诊断技术的应用，胚胎植入前遗传学诊断（pre-implantation genetic diagnosis，PGD）日趋成熟。PGD 技术是指在体外受精的胚胎，发育到 4~8 细胞期，通过显微操作技术取出单个卵裂球细胞，应用 PCR、FISH 等技术进行快速的遗传学分析，包括染色体检查、特定基因检测，性别鉴定，正常的胚胎植入母体子宫。PGD 技术能将产前诊断时限提早到胚胎植入之前，从源头上阻断了遗传病的传递，避免了产前诊断可能引起出血、流产和感染以及伦理问题，从而将避免人类遗传缺陷的发生掌控在最早阶段，故是遗传病产前诊断的重大突破。

Indications for Prenatal Diagnosis

1. Advanced maternal age (often at least 35 years at the expected date of confinement): If there is no previous history of a chromosome abnormality, it is only in the advanced maternal age range that the risk of a chromosomally abnormal fetus exceeds the risk of miscarriage due to the procedure itself. The age cutoff used varies somewhat among different prenatal genetics centers but is usually at least 31 to 32 years of age.

2. Previous child with a *de novo* chromosome abnormality: If the parents of a child with a chromosome abnormality have normal chromosomes themselves, there may nevertheless be a risk of the same abnormality in a subsequent child. For example, if a woman under 30 years of age has a child with Down syndrome, the recurrence risk is about 1/100, in comparison with a general population risk of about 1/800. Prenatal mosaicism is possible explanation of the increased risk.

3. Presence of structural chromosome abnormality in one of the parents: Here the risk of an abnormal child is usually 20% or less, but it may be higher.

4. Family history of some genetic defect that may be diagnosed or ruled out by biochemical or DNA analysis: Most of these disorders are caused by single-gene defects and have risks of 25% or 50% in sibs of affected children. Cases in which the parents have been diagnosed as carriers after a population screening test rather than after the

笔记

birth of an affected child are also in this category. Even before DNA analysis entered the picture, numerous biochemical disorders could be identified prenatally, and DNA analysis has greatly increased the number.

5. Family history of an X-linked disorder for which there is no specific prenatal diagnostic test: When there is no alternative method, the parents may use fetal sex determination to help them decide whether to continue or terminate the pregnancy. With the development of DNA analysis for prenatal diagnosis of X-linked disorders such as Duchenne muscular dystrophy and hemophilia A and B, first the fetal sex is determined, and then DNA analysis is performed if the fetus is male.

6. Risk of a neural tube defect(NTD): Only first-and second-degree relatives of NTD patients are eligible for amniocentesis because of a significantly increased risk of having a child with an NTD, but many fetuses with open NTDs can now be detected by other tests.

第三节 基因诊断

利用分子生物学技术，检测 DNA、RNA 结构或基因表达水平变化，从而对疾病做出诊断的方法，称为基因诊断(gene diagnosis)。1978 年，华裔美国学者简悦威(Yuet-Wai Kan)首次采用 DNA 重组技术对血红蛋白病进行产前诊断，开创了"基因诊断"的先河。目前，基因诊断早已进入欧美各国的临床应用，不仅针对遗传性疾病，而且用于对一些感染性疾病和肿瘤的诊断。

基因诊断具有以下特点：①以特定基因为目标，检测基因的突变和表达信息，特异性强；②采用分子杂交技术和 PCR 技术具有信号放大作用，微量样品即可进行诊断，灵敏度高；③可用于尚无出现临床表现前，胎儿的出生前诊断，群体筛查等，应用广泛；④检测样品获得便利，不受个体发育阶段性和基因表达组织特异性的限制。

需要说明的是，由于基因突变的类型多种多样，除了缺失、倒位、点突变、动态突变可以进行基因的检测外，大多数基因突变的分析复杂而繁琐，有一定的难度。

一、基因诊断的主要方法

基因诊断主要采用核酸分子杂交、PCR 和 DNA 测序等技术。

(一) 核酸分子杂交

核酸分子杂交技术是检测样品中是否存在相应的基因以及相应基因的表达状态等。其中 Southern 印迹法主要用于基因组 DNA 的分析，Northern 印迹法用于检测样品中 RNA 的种类和含量。

1. 斑点印迹杂交 把待检测的核酸样品点在尼龙膜上，变性后与标记的探针进行结合反应，经过显色和显影后检测杂交信号的强度，与对照比较后确定所测核酸量的高低。根据尼龙膜上所点核酸样品的种类不同，分为 DNA dot blotting 和 RNA dot blotting。

2. 原位杂交 把组织或细胞样品经过适当处理，用探针与核酸进行杂交。这种方法不需要提取核酸，可以确定被检核酸在组织或细胞，以及中期染色体上的定位，具有重要的生物学和病理学意义。

3. PCR-ASO ASO 为等位基因特异性寡核苷酸杂交法(allele-specific oligonucleotide, ASO)的简称，是核酸杂交的一种方法。根据已知基因突变位点的碱基序列，设计和制备与野生型或

笔记

突变型基因序列互补的两种探针，分别与被检测者样品中的 DNA 分子进行杂交，根据样品与两种探针杂交信号的强弱，确定是否存在基因突变，判断被检者是突变基因的纯合体或杂合体（图 17-3）。

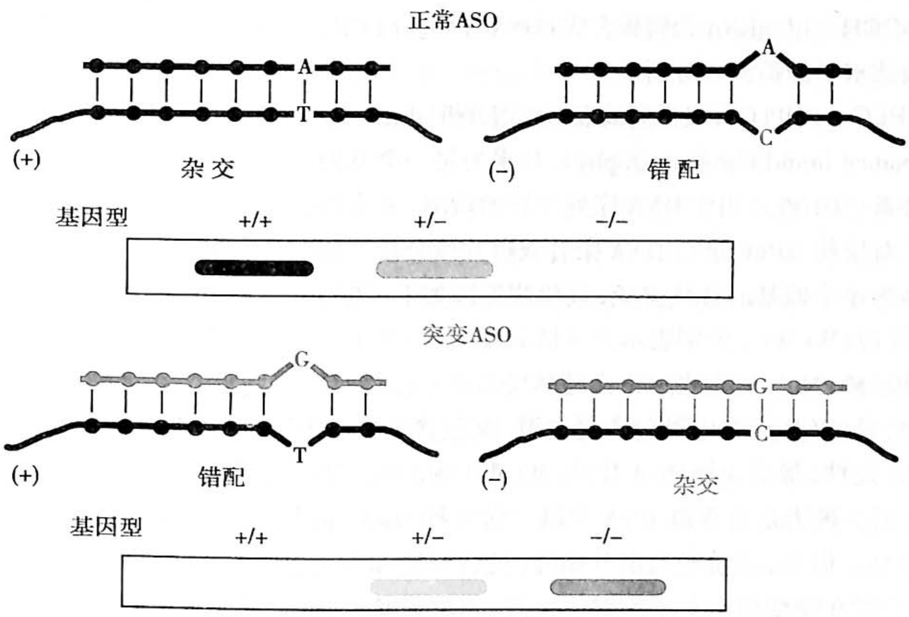


图 17-3　ASO 探针杂交原理示意图

4. 基因芯片技术　基因芯片技术是近年来发展迅速的大规模、高通量分子检测技术。基本过程是将许多特定的寡核苷酸片段或基因片段作为探针，有规律地排列固定于支持物上，如玻片、硅片或尼龙膜等，形成矩阵点。样品 DNA/RNA 通过 PCR 扩增、体外转录等技术掺入荧光标记分子，然后与待测样本进行杂交反应，再通过激光共聚焦荧光显微镜对芯片进行扫描，经计算机系统分析处理所得资料，对上千种甚至更多基因的表达水平、突变和多态性进行快速、准确的检测。

基因芯片可以进行微量化、大规模、并行化、高度自动化地处理有价值的生物样品，精细地研究各种状态下分子结构变异，了解组织细胞基因表达情况。既可检测基因的多态性，又能检测基因突变，特别适用于多个基因、多个位点的同时检测。这一技术目前处于发展和优化阶段，已经有多种针对遗传性疾病、肿瘤检测的基因芯片用于临床诊断。

（二）其他常用的技术

1. PCR-RFLP　将聚合酶链反应（PCR）与 RFLP 方法结合的一种检测技术。由于 DNA 序列的差异，造成了内切酶位点的变化，或是新酶切位点的产生；或是原酶切位点的消失等。通过酶切后电泳图谱的判断，确定检测结果。该方法包括：① PCR：利用一对或数对特异性引物，将目标 DNA 扩增；②酶切：利用某些限制性内切酶消化 PCR 产物，如 PCR 产物中含有相应的酶切位点序列，DNA 链则被切开；③利用琼脂糖凝胶或聚丙烯酰胺凝胶分离酶切后的 PCR 产物，根据电泳图谱判断结果。

如果某 DNA 序列已经全部确定，则可以通过计算机辅助设计特异性 PCR 引物；扩增 DNA 片段和进行酶切位点分析，该方法简便易行，精确度也很高。但是该方法也有一定的局限性，如果多态性位点的 DNA 序列没有相应的内切酶，则该方法不适用。

2. PCR-SSCP　单链构象多态性（single-strand conformation polymorphism，SSCP）是一种检测核酸序列中点突变的技术。当双链 DNA 变性为两条单链后，会在中性条件下形成各自特定的空间构象，因而在电泳时将在不同的位置上出现不同的电泳条带。如果 DNA 序列发生改变，

甚至仅有一个碱基变化时，空间构象有可能发生改变，电泳时表现出不同的迁移率，被检 DNA 电泳条带与已知序列的对照 DNA 电泳条带不一致，出现新生条带时，表明有突变存在(图 17-4)。该方法与 PCR 联合应用，故称 PCR-SSCP，主要用于突变分子的初步筛查。

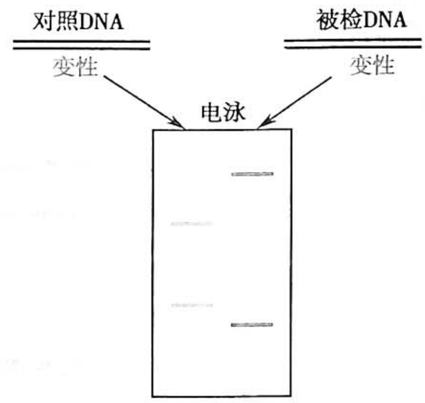


图 17-4 SSCP 原理示意图

3. RT-PCR 以 mRNA 为模板合成 cDNA，再进行 PCR，用于基因表达水平的检测和分析。

4. DHPLC DHPLC 即变性高效液相色谱分析(denaturing high-performance liquid chromatography)，几乎为每一个基因诊断室所必备。DHPLC 用于 DNA 序列变异的检测，其本质上是用离子对反相 HPLC 进行 DNA 杂合双链片段分析。假定突变类型为单个碱基的替代突变，其检测原理如下：当野生型 DNA 片段(Wt Wt'，分别表示正义链和反义链)和突变型 DNA 片段(Mu Mu'，分别表示正义链和反义链)等量混合(若为杂合突变，PCR 产物中既包含野生型，又包含突变型 DNA 片段)，95℃加热使之完全变性后缓慢冷却、复性，形成 4 种 DNA 片段：Wt Wt'，Mu Mu'，Wt Mu' 和 Mu Wt'。前 2 种为纯合双链 DNA 片段，后 2 种为杂合双链 DNA 片段。这 4 种 DNA 片段在非变性温度下(如 50℃)洗脱时仅表现出单峰。但是，当洗脱温度升高时，纯合双链和杂合双链 DNA 片段部分解链，由于杂合双链 DNA 片段在突变位点有不配对的碱基(错配碱基)，它们的部分解链程度要大于纯合双链 DNA 片段，相应的与基质颗粒的结合作用小，在基质中的滞留时间短。这样，DHPLC 就可以依据杂合双链和纯合双链 DNA 片段滞留时间的不同，将它们区分开。在理想状态下，DHPLC 的洗脱图中可出现 4 个峰，先洗脱的 2 个峰各自代表 2 种杂合双链 DNA 片段中的一种，后洗脱的 2 个峰分别代表 2 种纯合双链 DNA 片段中的一种。因此，仅从样本 DHPLC 洗脱峰型的变化，可以判断样本是否存在突变。

5. Western blot 法 Western blot 印迹技术是检测特定蛋白质的方法，可用于某种与遗传病相关的蛋白质定性定量分析。如假肥大型肌营养不良(DMD)患者基因缺陷使肌细胞的 dystrophin 蛋白合成异常，采用 Western blot 法可对患者 dystrophin 蛋白进行检测。

二、基因诊断技术的应用

(一) 基因诊断在遗传病中的应用

1. 镰状细胞贫血的基因诊断 镰状细胞贫血症的基因突变发生在β珠蛋白基因内部，可以用限制性内切酶 MstⅡ进行检测。基于编码β珠蛋白链的第 6 位密码子由 GAG 变为 GTG，改变了限制性内切酶 MstⅡ的酶切位点。正常人 DNA 和患者 DNA 经 MstⅡ酶切后，用标记的β珠蛋白基因为探针做 Southern 杂交时，就会出现不同的 DNA 条带。MstⅡ的切割序列是 CCTNAGG，切割正常人 DNA 产生 1.15kb DNA 片段；切割患者 DNA 产生 1.35kb DNA 片段，杂合子则形成 1.15 和 1.35kb 两个片段(图 10-7)。

2. 血友病 A 的基因诊断 血友病 A 呈 X 连锁隐性遗传，为由于遗传性凝血障碍所致的出血性疾病。主要由于凝血因子Ⅷ(FactorⅧ，FⅧ)基因的缺陷占 95%，基因重排(如缺失、插入和重复)仅占 5%。突变类型为碱基替换，缺失和插入，这些突变产物可能是不完整的、无活性的或不稳定的因子Ⅷ肽链，导致临床症状轻重不一。采用基因诊断可以检出有部分基因缺失的患者和女性携带者，还可进行产前检查。对该基因的产前诊断可以通过 RFLP 连锁分析进行，在基因的内侧及旁侧有多组 RFLP 位点可供基因诊断。

3. α地中海贫血的基因诊断 α地中海贫血是由于α珠蛋白基因的缺失造成的。α链是由两对基因控制的，如果一条 16 号染色体上 2 个α基因都缺失，称为α^0地贫；如果一条 16 号染色

笔记

体上的 2 个基因缺失一个，称为 α^+ 地贫，这两种 α 地贫基因可以组合引起不同的 α 地中海贫血综合征。在目标基因的两端设计引物，扩增后进行琼脂糖电泳，可以检测缺失突变，确定受检者的基因型，对可疑的胎儿进行产前诊断。

（二）基因诊断在肿瘤中的应用

肿瘤发生和发展是一个多因素、多步骤过程，涉及多个癌基因的结构改变和表达异常，如抑癌基因的缺失和突变等。基因诊断除了用于肿瘤的早期诊断外，还可以对肿瘤进行肿瘤的临床分类、预后，对肿瘤高危人群的筛选，指导个体化治疗和预防。

1. 肺癌 近年来对肺癌的细胞遗传学研究表明，肺癌发生时常涉及 1，2，3，5，6，9，11，13，17 号染色体的缺失或易位，*ras*、*myc*、*erb* 和 *src* 癌基因的扩增、突变，以及抑癌基因 *Rb*、*TP53* 的突变或缺失，应用 PCR-ASO、PCR-SSCP、测序以及 FISH，可以检测其基因突变或缺失。肺癌患者常存在 *ras*、*myc*、*erb* 和 *src* 癌基因的过表达，因此可采用 Northern 印迹方法进行 RNA 检测与分析，在基因水平诊断肺癌。

2. 乳腺癌 乳腺癌是女性最常见肿瘤之一，癌基因 *nue* 与乳腺癌的发生和预后密切相关，表达产物为表皮生长因子（EGF）样受体，属于受体型酪氨酸蛋白激酶（TPK）家族成员。有 *Nue* 基因扩增的患者复发和转移率高，可作为乳腺癌预后的一项重要指标。采用 Southern 印迹法，可以检测 *Nue* 基因的拷贝数；Northern 印迹方法检测 *Nue* 基因表达水平，进行定量分析。

3. 大肠癌 在肠癌癌变的过程中存在抑癌基因 *FAP*（family adenomatous polyposis）、*DCC*、*TP53* 基因的丢失，*TP53* 基因的突变；癌基因 *K-ras* 的点突变、*C-myc* 的过表达等现象。

ras 基因突变的检测可采用 PCR-ASO 方法进行，已知 *ras* 基因突变的热点在 12、13 及 61 密码子，可人工合成位于待测点两侧的引物，分别扩增含 12、13 及 61 位点的基因片段，将扩增产物结合在 NC 膜上分别与相应的碱基突变特异性寡核苷酸探针杂交，检测突变类型。还可以采用 PCR-DHPLC 方法，对 *ras* 基因突变进行初筛，再通过 DNA 测序检测点突变，简便、准确。

TP53 基因的缺失、突变、失活是许多肿瘤发生的原因，这些肿瘤包括成骨肉瘤、肺癌、结（直）肠癌、神经纤维肉瘤、脑瘤、乳腺癌等。该基因的突变可引起蛋白质功能的突变，导致细胞恶性转化。PCR 法进行检测 *TP53* 突变热点外显子 5~8，先扩增外显子 5~8，再进行突变位点的详尽分析，采用 PCR-DHPLC 方法，然后测序，检测 *TP53* 基因的突变。

Limitations of Genetic Testing

Although genetic testing offers many advantages, its limitations must also be borne in mind. These limitations can be summarized as follows:

No genetic test is 100% accurate. Although most genetic tests do achieve a high level of accuracy, factors such as mosaicism can complicate cytogenetic diagnosis, and genotyping errors can occur in the diagnosis of single-gene disorders.

Genetic tests reveal mutations, not the presence of disease, because many disease-causing mutations have incomplete penetrance. For example, approximately 50% to 80% of women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations develop breast cancer, and 70% to 90% of persons with mutations in one of the HNPCC genes develop colorectal cancer. Even when penetrance approaches 100%(as in neurofibromatosis type 1 or Huntington disease), detection of the mutation often reveals little about the severity or age of onset of the disease.

Genetic testing might not detect all of the mutations that can cause a disease. Even

笔记

in the absence of genotyping or sequencing errors, many genetic tests lack sensitivity. For example, the panels commonly used to test for cystic fibrosis mutations have typically less than 90% sensitivity to detect homozygotes. When a large number of different mutations can produce a genetic disease(e.g., neurofibromatosis, autosomal dominant breast cancer, Marfan syndrome), it might not be practical to test for all possible mutations. In this case, the analysis of linked markers can provide additional diagnostic accuracy if multiple family members are affected. Other factors that can reduce accuracy include locus heterogeneity and the presence of phenocopies.

Genetic testing can lead to complex ethical and social considerations. The results of a genetic test might lead to stigmatization or to discrimination by employers or insurance companies. Effective treatment is not available for some genetic diseases(e.g., Huntington disease, familial Alzheimer disease), decreasing the value of early diagnosis through genetic testing. Because genes are shared in families, the results of a genetic test might affect not only the tested person but also other members of the family(who might not wish to know about their risk for a genetic disease).

(邹向阳)

笔记

第十八章　遗传病的治疗

随着分子生物学和基因工程技术的飞速发展，新技术、新方法在医学中广泛应用，人类遗传病的研究已经取得了许多重要成果。特别是重组 DNA 技术在医学中的应用，遗传病的治疗有了突破性的进展，已逐步从传统的手术治疗、饮食疗法和药物疗法等跨入了基因治疗的研究，以便从根本上治疗遗传病。

第一节　遗传病治疗的原则

一、遗传病治疗效果的评估

由于不同类型的遗传病的发病基础和机制不同，故所采用的治疗方法也不一样。对于单基因病（特别是先天性代谢病）的治疗按其所禁忌，去其所余和补其所缺的原则进行，即主要采用内科疗法；而多基因病往往是一些常见的多发病及某些先天畸形，环境因素在其发病中起主要作用，故利用药物治疗或外科手术治疗可以收到较好的效果。染色体病则是令人棘手的一类遗传病，目前不仅无法根治，改善症状也很困难。只有少数性染色体病，如 Klinefelter 综合征在发育早期使用睾酮进行治疗，可改善患者的第二特征；对于真两性畸形则可进行外科手术等。总体而言，已弄清遗传缺陷机制的遗传病治疗效果较好。遗憾的是，近 80% 遗传病的病因或发病机制尚不完全清楚，即使是苯丙酮尿症这种疾病，经过多年的研究，人们已经知道了它的遗传缺陷所在，也知道了苯丙酮酸在体内堆积而对脑的发育和功能产生不良反应，但究竟是如何产生不良反应的，所知还是很少，故对苯丙酮尿症的彻底治疗还是会产生不利的影响。

二、遗传病疗效的长期评估

遗传病的治疗与一般疾病治疗的疗效不同，遗传病治疗的初期效果明显，但长期观察则达不到预期的目的。例如，前述的苯丙酮尿症可以在发病的早期（或症状前）通过饮食控制而进行预防性治疗，患者可以因此不会发生严重的智能落后，并具有正常或接近正常的智商，从近期疗效看，治疗是成功的；但随着年龄的增长，苯丙酮尿症患者还是会表现或轻或重的学习障碍，行为紊乱，故从远期疗效来看，这种治疗是谈不上成功的，至少不十分成功。再如，女性半乳糖血症患者在早期的"成功"治疗后，到青春期则发现其卵巢功能早已丧失（半乳糖毒性作用）；胱氨酸病也是一样，由于胱氨酸从溶酶体排出缺陷，使胱氨酸在溶酶体内堆积，使肾衰竭。肾移植可以使胱氨酸病达到治疗的目的，但长期观察的结果，患者还是常因为脑组织中、甲状腺组织中溶酶体内胱氨酸堆积导致功能衰竭而死亡；再如，一些遗传病的短期治疗是有效的，长期治疗则会产生一些不良反应。地中海贫血患者经输血治疗后会使患者铁过量（iron overload）；用凝血因子治疗血友病时，患者会因此产生针对输入的凝血因子的抗体；青霉胺是一种重金属螯合剂，可用来治疗肝豆状变性这类铜中毒性遗传病，但长期用药，可能会对患者的生殖系统、神经系统均产生不良反应。总之，由于遗传病的特殊性，其治疗的效果需要有一个十分谨慎而长期的评价。

对于多基因遗传病来说，遗传因素和环境因素是发病的共同病因；因此在多基因病的治疗中既要考虑遗传条件，也要考虑到环境条件；而在目前状态下，环境条件的改善是多基因遗传

笔记

病治疗中更为重要的一部分。如哮喘、过敏患者对过敏原的去除;高血压病、糖尿病患者对饮食的控制等。

三、杂合子和症状前患者的治疗

对尚未出现临床表现的杂合子、症状前患者是否应该实施预防性的治疗措施不能一概而论。不少遗传病的杂合子也会表现出临床症状,严重者可致死;症状前患者则在一定条件下会发病,对他们的治疗既取决于这类疾病的严重程度,治疗的近期、远期效果,药物不良反应大小,也取决于人们对这种问题的道德取向,不必一概而论,需要做认真细致的考虑再作决定。

四、遗传病治疗的策略

从基因突变到临床表现的出现,这其间涉及许多过程,每一过程都可能成为遗传病治疗的着眼点。遗传病治疗包括:①针对突变基因的体细胞基因的修饰与改善;②针对突变基因转录的基因表达调控;③蛋白质功能的改善;④在代谢水平上对代谢底物或产物的控制;⑤临床水平的内、外科治疗以及心理治疗等。

第二节 手术治疗

当遗传病发展到已出现各种临床症状尤其是器官组织已出现了损伤,应用外科手术的方法对病损器官进行切除、修补或替换,可有效地减轻或改善症状。手术疗法主要包括手术矫正和器官移植两方面。

一、手术矫正治疗

外科手术矫正是手术治疗中的主要手段。对遗传病所造成的畸形可用手术进行矫正或修补,如修补和缝合唇裂、腭裂,矫正先天性心脏畸形及两性畸形等。对某些先天性代谢病可以手术的方法调整体内某物质的生化水平。例如高脂蛋白血症Ⅱa 型患者进行回肠 - 空肠旁路手术后,肠道中胆固醇吸收减少,使患者体内胆固醇水平下降。

二、器官和组织移植

根据遗传病患者受累器官或组织的不同情况,结合免疫学研究与技术的不断深入,免疫排斥问题得到控制,有针对性地进行组织或器官的移植是治疗某些遗传病的有效方法。例如,对家族性多囊肾、遗传性肾炎等进行肾移植,肾移植也是迄今最成功的器官移植;对重型 β 地中海贫血和某些遗传性免疫缺陷患者施行骨髓移植术;对胰岛素依赖性糖尿病进行胰岛细胞移植术;对遗传性角膜萎缩症患者施行角膜移植术以及对黏多糖代谢障碍所致的黏多糖病患者实施白细胞或成纤维细胞移植等都可以收到一定的治疗效果。

由于成功的同种异体移植可以持续提供所缺乏的酶或蛋白质,故对于某些先天性代谢病进行器官移植而达到治疗目的越来越受到重视。例如,α1- 抗胰蛋白酶缺乏症患者在进行肝移植治疗后,可使血中的 α1- 抗胰蛋白酶达到正常水平;通过肾移植可以治疗胱氨酸尿症。由于移植物能提供正常的酶原,故这种移植又称酶移植(enzyme transplantation)。

对患者有某些遗传病的胎儿进行宫内的手术治疗是遗传病治疗领域的一种有意义的实践。例如,对常导致智力障碍的脑积水症胎儿实施子宫内脑室引流术,将过多的脑积液通过塑料导管引至羊膜腔,可防止胎儿的脑组织萎缩;对于先天性尿道狭窄或尿道梗阻的胎儿可将孕妇的子宫切开,取出胎儿进行尿道修复手术,然后再放回子宫继续发育,这样可防止胎儿出现肾功

笔记

能不全以及因胎尿不足，羊水量少，胎儿吞入的羊水不够所致的肺发育不全。如果在胎儿出生后再进行这类手术则患儿肾、肺等脏器将已经出现严重的功能障碍。

第三节 药物治疗

对遗传病的药物治疗的原则是“补其所缺”、“去其所余”等，实施过程可分为出生前治疗、症状前治疗和临症患者治疗。

一、出生前治疗

药物治疗可以在胎儿出生前进行，这时可以大幅度地减轻胎儿出生后的遗传病症状。例如，产前诊断如确诊羊水中甲基丙二酸含量增高，提示胎儿可能患甲基丙二酸尿症，该病会造成新生儿发育迟缓和酸中毒，在出生前和出生后给母体和患儿注射大量的维生素 B_{12}，能使胎儿或婴儿得到正常发育。此外，对确诊为维生素 B_{12} 依赖型癫痫的胎儿，给孕妇服用维生素 B_{12}，胎儿出生后可不出现癫痫。

二、症状前治疗

对于某些遗传病，采用症状前药物治疗也可以预防遗传病的病症发生而达到治疗的效果。如发现新生儿甲状腺功能低下，可给予甲状腺素制剂终身服用，以防止其发生智能和体格发育障碍。对于苯丙酮尿症、枫糖尿症、同型胱氨酸尿症或半乳糖血症等遗传病，如能通过筛查在症状出现前做出诊断，及时给予治疗，可获得最佳效果。

三、临症患者治疗

若在出生后，当遗传病发展到各种症状已经出现，机体器官已经受到损害，这时治疗的作用就仅限于对症。

（一）去其所余

对于一些因酶促反应障碍，导致体内贮积过多的代谢产物，可使用各种理化方法将过多的毒物排除或抑制其生成，使患者的症状得到明显的改善，称为去余。

1. 应用螯合剂 肝豆状核变性（Wilson 病）是一种铜代谢障碍性疾病，应用青霉胺与铜离子能形成螯合物的原理，给患者服用青霉胺，可除去患者体内细胞中堆积的铜离子。地中海贫血患者因长期输血，易发生含铁血黄素沉积症，使用去铁胺 B 与铁蛋白形成螯合物可去除多余的铁。

2. 应用促排泄剂 对于家族性高胆固醇血症患者可口服考来烯胺（cholestyramine）治疗。考来烯胺是一种不被肠道吸收的阴离子交换树脂，可结合肠道中的胆酸排出体外，从而阻止了胆酸的再吸收，并可促使胆固醇更多地转化为胆酸排出体外，使患者血中胆固醇水平降低。

3. 利用代谢抑制剂 由于酶活性过高所造成的生产过剩病，可用代谢抑制剂抑制酶活性，以降低代谢率。例如，用别嘌呤醇（allopurinol）抑制黄嘌呤氧化酶，可减少体内尿酸的形成，可用于治疗原发性痛风和 Lesch-Nyhan 综合征。

4. 血浆置换或血浆过滤 血浆去除术（plasmapheresis）可除去大量含有毒物的血液，此法已成功应用于重型高胆固醇血症的治疗。溶酶体贮积病及某些遗传性溶血性贫血的患者，亦可通过血浆去除术的方法得到治疗。血浆过滤（plasmafilter）是将患者的血液引入含有特定的亲合剂容器内，由于亲和结合剂与血浆中“毒物”选择性结合后不能通过回输滤器，而使患者的血液得到清理，在将血液重新输入患者体内后，获得治疗效果。例如，治疗家族性高胆固醇血症，将患者的血液引入含肝素 - 琼脂糖小球和氯化钙的输血瓶内混匀，使患者血中的低密度脂蛋白

笔记

（LDL）与肝素等形成难以通过滤器的不溶性复合物，当回输时不能通过滤器进入患者体内，可使家族性高胆固醇血症患者血中胆固醇水平下降50%，疗效显著。

5. 平衡清除（equilibrium depletion）法　对于某些溶酶体贮积病，由于其沉积物可弥散入血，并保持血与组织之间的动态平衡。如果把一定的酶制剂注入血液以清除底物，则平衡被打破，组织中沉积物可不断进入血液而被清除，周而复始，以达到逐渐去除“毒物”的目的。

（二）补其所缺

对于某些因X染色体畸变所引起的女性疾病，可以补充雌激素，使患者的第二性征得到发育，也可以改善患者的体格发育；垂体性侏儒患者可给予生长激素治疗；先天性肾上腺皮质增生症患者，可用类固醇激素予以治疗；糖尿病患者注射胰岛素等均可使症状得到明显的改善。但这种补充常需终生进行才能维持疗效。

对有些遗传病是因为某些酶缺乏而不能形成机体所必需的代谢产物，如给予补充，即可使症状得到明显的改善，达到治疗目的，即称补缺。例如，先天性无丙种球蛋白血症患者，给予丙种球蛋白制剂，可使感染次数明显减少；乳清酸尿症患者，因体内缺乏尿苷而引起贫血、体格和智能发育障碍，如果给予尿苷治疗，症状即可得到缓解。

（三）酶疗法

遗传性代谢病通常是由于基因突变造成酶的缺失或活性降低，可用酶诱导和酶补充的方法进行治疗。

1. 酶诱导治疗　在某些情况下，酶活性不足不是结构基因的缺失，而是其表达功能“关闭”，可使用药物、激素和营养物质使其“开启”，诱导其合成相应的酶。例如，新生儿非溶血性高胆红素Ⅰ型（Gilbert综合征）是常染色体显性遗传病，患者因肝细胞内缺乏葡萄糖醛酸尿苷转移酶，胆红素在血中滞留而导致黄疸，消化不良等症状，苯巴比妥能诱导肝细胞滑面内质网合成该酶，故给予患者苯巴比妥治疗，即可使症状消失。雄激素能诱导α1-抗胰蛋白酶的合成，因而可应用于α1-抗胰蛋白酶缺乏症的治疗。

2. 酶补充疗法　给患者体内输入纯化酶制剂是酶补充疗法的重要途径。如给脑苷脂病（Gaucher病）患者注射β-葡萄糖苷酶制剂，可使患者肝和血液中的脑苷脂含量降低，使症状缓解；对严重的α1-抗胰蛋白酶缺乏症患者每周用4g强化的α1-抗胰蛋白酶静脉注射，连用4周后便可获得满意的效果。用从人胎盘提取的α-半乳糖苷酶A治疗Fabry病也可取得一定的治疗疗效。

在临床上很多情况下，直接输入酶制剂，往往受到机体免疫功能的作用而被破坏，因而不能有效地发挥作用。为了降低外源酶在体内的破坏，延长酶作用的半衰期，目前采用将纯化酶制剂装入载体后再输入给患者的办法。载体容易以胞吞作用通过细胞膜进入细胞，载体所带的酶逐渐释放，发挥治疗作用，提高疗效。常用的载体是红细胞血影（erythrocyte ghost）和脂质体（liposome）。

目前，应用酶受体介导分子识别法（receptor-mediated molecular recognized process）补充酶已经取得临床疗效。此法是把所用的酶进行一定的改造，用靶细胞表面特殊受体的抗体包裹，注入体内后，更易为靶细胞的某些结合部位所识别并与之特异性结合。例如，治疗Ⅱ型糖原贮积症，可使α-糖苷酶与LDL结合，把酶引入肝外有LDL受体的细胞，取得了治疗效果。

（四）维生素疗法

有些遗传代谢病是酶反应辅助因子（如维生素）合成不足，或者是缺乏的酶与维生素辅助因子的亲和力降低，因此通过给予相应的维生素可以纠正代谢异常。例如，叶酸可以治疗先天性叶酸吸收不良和同型胱氨酸尿症；生物素可以用于治疗混合型羧化酶缺乏症和丙酸血症等。近年来，在临床上应用维生素C治疗因线粒体基因突变引起的心肌病有一定的疗效。

笔记

第四节 饮食疗法

饮食疗法治疗遗传病的原则是禁其所忌，即对因酶缺乏而造成的底物或中间产物堆积的患者，制定特殊的食谱或配以药物，以控制底物或中间产物的摄入，减少代谢产物的堆积，达到治疗的目的。

一、产前治疗

现代遗传医学技术已经根据系谱分析和产前诊断确诊多种遗传病胎儿，有些遗传病可以在其母亲怀孕期间就进行饮食治疗，使患儿症状得到改善。例如，遗传病饮食治疗第一个获得成功的例子是对患有半乳糖血症风险的胎儿，在孕妇的饮食中限制乳糖和半乳糖的摄入量而代以其他的水解蛋白（如大豆水解蛋白），胎儿出生后再禁用人乳和牛乳喂养，患儿会得到正常发育。

二、临症患者的治疗

1953 年，Bickle 等首次用低苯丙氨酸饮食法治疗苯丙酮尿症患儿，治疗后患儿体内苯丙氨酸明显减少，症状得到缓解。现在，经改良的、商品化的低苯丙氨酸奶粉早已上市，如果在患儿出生后，立即哺以这种奶粉，患儿就不会出现智力低下等症状。随着患儿年龄的增大，饮食治疗的效果就越来越差，故要求早诊断、早治疗。目前，针对不同的代谢病已设计出 100 多种奶粉和食谱。

减少患者对所忌物质的吸收是饮食疗法的另一条途径，亦可减轻症状的出现，而且更易被接受。例如，在苯丙酮尿症患儿常规进食后，让其服用苯丙氨酸氨基水解酶的胶囊，这种酶在肠内释放后，可将食物消化后形成的苯丙氨酸转化成苯丙烯酸，使苯丙氨酸在未被肠道吸收前即被选择性清除；又如给家族性高胆固醇血症患者服用糠麸，也可减少肠道对胆固醇的吸收，延缓和减轻动脉粥样硬化等症状的形成。

第五节 基因治疗

基因治疗（gene therapy）是运用重组 DNA 技术，将具有正常基因及其表达所需的序列导入到病变细胞或体细胞中，以替代或补偿缺陷基因的功能，或抑制基因的过度表达，从而达到治疗遗传性或获得性疾病的目的。

一、基因治疗的策略

根据患者病变的不同，基因治疗的策略也不同，概括起来主要有下列几种：

（一）基因修正

基因修正（gene correction）是通过特定的方法如同源重组或靶向突变等对突变的 DNA 进行原位修复，将致病基因的突变碱基序列纠正，而正常部分予以保留。但目前在技术上还无法做到。因为要在人基因组的某个特异部位上进行重组是一个非常复杂的过程。即使在不太复杂的模型系统中进行定位重组也不容易实现。然而原位修复的方法无疑是进行基因治疗最理想的途径和目的。

（二）基因替代

基因替代（gene replacement）指去除整个变异基因，用有功能的正常基因取代之，使致病基因得到永久地更正。传统上所谓基因治疗实际上就是指基因替代疗法，就像外科移植手术一样。

笔记

(三)基因增强

基因增强(gene augmentation)指将目的基因导入病变细胞或其他细胞,目的基因的表达产物可以补偿缺陷细胞的功能或使原有的功能得到加强。近二十年来已经发展了许多有效的方法可将目的基因导入真核细胞并获得表达,因而是目前较为成熟的方法。这一方案最适宜隐性单基因疾病的治疗。

(四)基因抑制和(或)基因失活

导入外源基因去干扰、抑制有害的基因表达。例如,向肿瘤细胞内导入肿瘤抑制基因(如 *Rb* 或 *TP53*),以抑制癌基因的异常表达。

此外,利用反义技术(antisense technology)封闭某些特定基因的表达,以达到抑制有害基因表达的目的。反义技术是反义核酸(RNA 或 DNA)技术、ribozyme 技术及反义 ribozyme 的总称。如反义 RNA 被誉为"基因封条",能封闭 mRNA,抑制基因的表达;再如 ribozyme 实际上也是一种反义 RNA,与靶细胞的 mRNA 结合后,还能切割杂交分子,使之断裂,故可以封闭或抑制某一基因所编码的特定蛋白质。这一新技术已被广泛用于肿瘤和病毒感染性疾病(如艾滋病)等的基因治疗研究中。

(五)"自杀基因"的应用

在某些病毒或细菌中的某基因可产生一种酶,它可将原无细胞毒或低毒药物前体转化为细胞毒物质,将细胞本身杀死,此种基因称为"自杀基因"。

(六)免疫基因治疗

免疫基因治疗是把产生抗病毒或肿瘤免疫力的对应与抗原决定族基因导入机体细胞,以达到治疗目的。如细胞因子(cytokine)基因的导入和表达等。

(七)耐药基因治疗

耐药基因治疗是在肿瘤治疗时,为提高机体耐受化疗药物的能力,把产生抗药物毒性的基因导入人体细胞,以使机体耐受更大剂量的化疗。如向骨髓干细胞导入多药抗性基因中的 *mdr-1*。

二、基因治疗的种类

基因治疗根据靶细胞的类型可分为生殖细胞基因治疗和体细胞基因治疗。从理论上讲,将受精卵早期胚胎细胞作为目标进行生殖细胞的基因治疗是可行的。但由于受精卵或早期胚胎细胞的遗传改变势必影响后代,伦理学障碍和技术上的困难使生殖细胞治疗目前仍为禁区。体外受精的发展也许可以推动人类生殖细胞基因治疗的研究。体细胞基因治疗只涉及体细胞的遗传转变,不影响下一代,现已被广泛接受作为严重疾病的治疗方法之一,在现代伦理道德上是可行的。方法上易于施行,而且已取得了可喜的成果。

基因转移是基因治疗的关键和基础。基因转移的途径有两类:一类是 *in vivo*,称为直接活体转移;另一类为 *ex vivo*,称为回体转移。前者指将含外源基因的重组病毒、脂质体或裸露的 DNA 直接导入体内。后者指外源基因克隆至一个合适的载体,首先导入体外培养的自体或异体(有特定条件)的细胞,经筛选后将能表达外源基因的受体细胞重新输回受试者体内。*ex vivo* 法比较经典、安全,而且效果较易控制,但是步骤多、技术复杂难度大、不容易推广;*in vivo* 法操作简便、容易推广,但尚不成熟,存在疗效短、免疫排斥及安全性等问题,它是基因转移研究的方向,只有 *in vivo* 基因转移方法成熟了,基因治疗才能真正走向临床。

对于遗传病而言,理想的基因治疗是将遗传物质高效率转移到个体细胞中,并且能整合到细胞基因组中,在细胞中长期表达。但目前的基因转移方法很难满足理想基因转移方法的全部要求,故探索理想的基因转移方法是基因治疗的一项重要内容。基因转移方法可分为物理、化学和生物学等方法。

笔记

Minimal Requirement for Gene Transfer Therapy of A Genetic Disorder

1. Identification of the affected locus.

2. A complementary DNA(cDNA)clone of the gene.

3. A substantial disease burden and a favorable risk-benefit ratio in comparison with alternative therapy.

4. Sufficient knowledge of the biochemical basis of the disease to be confident that the gene transfer is likely to correct the biochemical pathology and to prevent or reverse critical phenotypic abnormalities.

5. An appropriate target cell with sufficiently defined biology and, ideally, a long half-life or good replicative potential *in vivo*.

6. Adequate data from cultured cell and animal studies to suggest that the vector, gene construct, and target cell are suitable.

三、基因治疗的方法

（一）目的基因的转移

把外源基因安全有效地转移到靶细胞中，是实现基因治疗的第一个关键步骤。目前基因转移技术有6种类型。

1. 物理法

（1）直接注射法：在显微镜直视下，离体向靶细胞核内注射外源基因，并使其在靶细胞内得以表达。在小鼠、兔、猪、鱼等转基因动物已有成功的例子。但一次只能注射一个细胞，工作量大。

（2）电穿孔法（electroporation）：将靶细胞置于高压脉冲电场中，通过电击使细胞产生可逆性的穿孔，周围基质中的DNA可渗进细胞。

（3）微粒子轰击法（microparticle bombardment）：利用亚微粒的钨和金能吸附DNA，将它包裹起来形成微粒，通过物理途径（一般应用可调电压产生的轰击波）使它获得很高的速度即基因枪技术，微粒瞬间即可进入靶细胞，达到了转移基因的目的，而又不损伤靶细胞原有的结构。

2. 化学法　应用磷酸钙沉淀法改变细胞膜透性，以加强细胞从培养液中摄取外源DNA。但此法转移效率低，其成功率约在1/1000~1/100。

3. 膜融合法　利用人工脂质体或红细胞影泡、微细胞、原生质球等（如人工脂质体）通过与靶细胞融合或直接注射到病灶区，令其内含的外源基因表达，可达到基因治疗的目的。

4. 受体载体转移法　将含有目的基因的重组质粒和某些细胞表面受体能识别的特异性多肽（配体）形成复合物，可通过细胞内吞途径达到转移基因的目的，这种方法可使外源基因在活体内导向特异类型的细胞，如可将目的基因和去唾液酸糖蛋白偶联起来，使肝细胞能特异性的吸入，并在肝细胞中表达。

5. 同源重组法（homologous recombination）　将外源性目的基因定位或原位修补，导入的外源基因和染色体上的基因在同源顺序间发生重组而插入染色体，这样外源基因不是随机地而是专一地整合到靶细胞的特定位点，取代原位点上的缺陷基因。

6. 病毒介导转移法（viral mediated gene transfer）　通过转换方式完成基因转移，即以病毒为载体，将外源目的基因通过基因重组技术，组装于病毒上，让这种重组病毒去感染受体宿主细胞，这种病毒称为病毒载体（viral vector）。目前有两类病毒可以作为载体：

笔记

(1)反转录病毒(retrovirus):虽是RNA病毒,但有反转录酶,可使RNA转录为DNA,再整合到细胞基因组(图18-1)。反转录病毒具有以下3个优点:首先是它具有穿透细胞的能力,其转染率可达100%;其次是宿主范围广,可同时感染大量细胞并长期停留。再者病毒基因和它所载的外源基因都能表达。但它也有不足之处,主要是病毒基因容量有限,一般插入片段只能在7kb左右,如果较大的基因则要用其cDNA;病毒随机插入靶细胞基因组中,因病毒具有强大的启动子和增强子,能使插入位点附近的基因过度表达或失活;最严重的问题是由于病毒自身含有病毒蛋白和癌基因,可使宿主细胞感染病毒和致癌。因此,人们有目的地将病毒基因及其癌基因除去,仅保留它们的外壳蛋白,以保留其穿透细胞的能力,避免上述缺点,这种改造后的病毒称为缺陷型病毒。在反转录病毒载体中,最常用于人类的是小鼠白血病病毒(Mo-MLV)。它是经人工构建的。

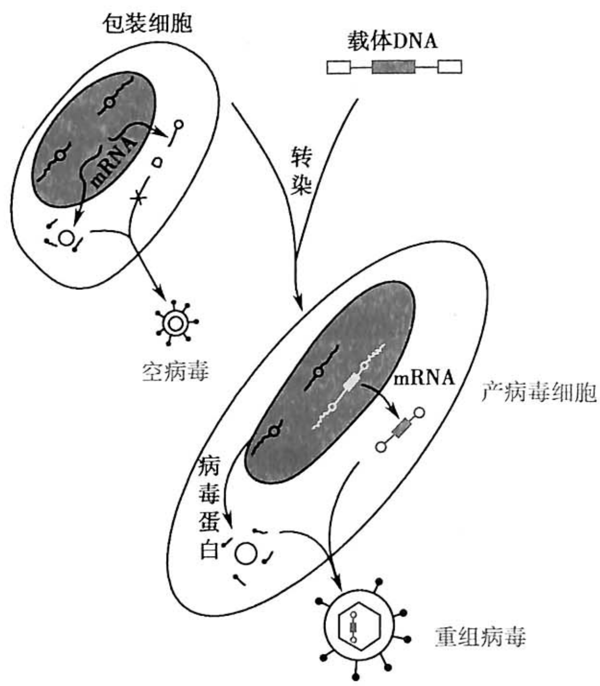


图18-1　反转录病毒介导的基因转移
图中:包装细胞提供gag、pol和env蛋白

(2)DNA病毒(DNA virus):包括腺病毒、腺病毒相关病毒、SV40病毒、牛乳头瘤病毒、疱疹病毒等。其中腺病毒是近年来备受关注的DNA病毒,因为它具有插入DNA较长,不需要正在分裂的靶细胞,可以原位感染和病毒滴度高等优点,此外,由于腺病毒载体一般不会整合到宿主的基因组中,从而大大减少了插入突变的危险。腺病毒目前已鉴定出40个以上的血清型,常用作基因转移载体的是2型(Ad2)和5型(Ad5),它们常被切除E1和E3基因,造成复制缺陷型,可在缺少E1基因的细胞中繁殖(图18-2)。1993年,美法等国成功采用腺病毒载体进行心、脑、肺、肝内胆管和肌肉组织的体内基因转移。采用复制缺陷的腺病毒进行基因治疗有以下优点:①该病毒可感染分裂和非分裂的细胞,并能得到大量基因产物,对神经细胞、心肌细胞等基因缺陷的纠正有特殊意义;②病毒颗粒相对稳定,并易于纯化和浓缩,且感染力不降低;③可有效转导多种靶细胞后而游离于细胞基因组外,并持续表达;④已用于基因治疗的Ad5属腺病毒C亚群,无致癌性。虽然有上述优点,但是它不会整合入宿主细胞基因组,因此腺病毒不能在细胞内长期存在,在基因治疗中往往需要反复"给药"。这可能会引起对输注的腺病毒产生免疫反应,从而阻止重复感染。

笔记

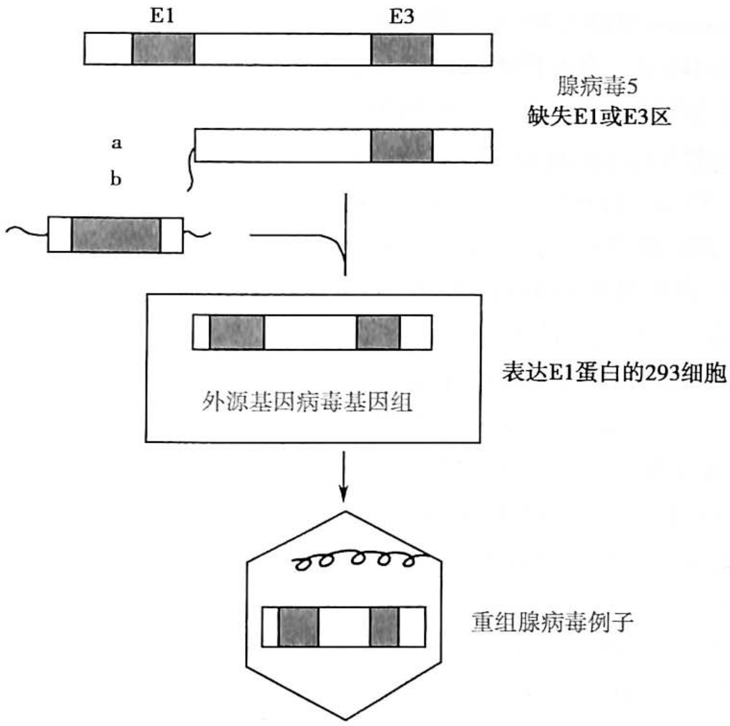


图 18-2　腺病毒介导的基因转移
图中：a 为腺病毒基因；b 为靶基因

（二）靶细胞的选择

转基因治疗中的靶细胞选用应该是在体内能保持相当长的寿命或者具有分裂能力的细胞，这样才能使被转入的基因能有效地、长期地发挥"治疗"作用。故干细胞、前体细胞都是理想的转基因治疗靶细胞。以目前的观点看，骨髓细胞是唯一满足以上标准的靶细胞，而骨髓的抽取、体外培养、再植入等所涉及的技术都已成熟；另一方面，骨髓细胞还构成了许多组织细胞（如单核巨噬细胞）的前体。因此，不仅一些累及血液系统的疾病如 ADA 缺乏症、地中海贫血、镰状细胞贫血、慢性肉芽肿等以骨髓细胞作为靶细胞，而且一些非血液系统疾病如苯丙酮尿症、溶酶体贮积病等也都以此作为靶细胞。除了骨髓以外，肝细胞、神经细胞、内皮细胞、肌细胞也可作为靶细胞来研究或实施转基因治疗。

（三）反义寡核苷酸技术

一些遗传病和肿瘤往往是基因突变或过量表达而产生异常的蛋白质所致，如果应用 DNA 和 RNA 的碱基互补，可形成同源和异源双链的原理将这些突变基因转录的 mRNA（DNA）阻断在翻译（或转录）前，使症状得到改善。即人为的制成反义核酸，使其和 mRNA 互补结合，阻止其翻译成蛋白质而达到治疗疾病的目的。目前常用的就是将人工合成的反义寡核苷酸导入细胞，使它识别并结合到靶 mRNA 上，从而使之灭活。下列几种技术可达到治疗的目的：①反义 RNA 表达载体。例如，用脂质体载体将含有 β 珠蛋白基因反义核酸真核表达载体导入 β 地中海贫血细胞中，结果显示反义 RNA 能纠正患者培养红细胞 β 珠蛋白基因异常转录本剪接，增加 β 地贫患者培养细胞正常 β 珠蛋白链的生物合成；②反义 RNA（或 DNA）的体外微注射，即人工合成或通过噬菌体 RNA 聚合酶产生靶基因的反义 RNA，通过微注射导入细胞达到抑制靶基因 mRNA 的目的；③用脂质体运送反义 RNA，脂质体是由双磷脂膜包围的水相封闭的水泡，反义 RNA 即溶于其中然后注入体内；④其他方法如利用 $CaCl_2$ 法或细胞打孔仪、反转录病毒载体等导入反义 RNA 或 DNA。

（四）三链形成寡核苷酸

三链形成寡核苷酸（triplex-forming oligonucleotides，TFO）是一段 DNA 或 RNA 寡核苷酸在

笔记

DNA大沟中以Hoogsteen氢键与DNA高嘌呤区结合，形成三链结构。TFO可与启动子区或结构基因结合而抑制基因转录。为达到靶向突变的目的，已发展了一种新型结构的双功能TFO并被应用于疾病的基因治疗研究中。该分子含有两种功能结构域，一种是DNA结合结构域，可以指导分子靶向结合到嘌呤丰富的DNA区；另外一种突变结构域可使TFO对靶位点处的单个碱基进行突变。Culver等已将TFO导入人的淋巴细胞，纠正腺苷酸脱氨酶缺乏症的基因缺陷，并推测此过程是在细胞内的碱基切除修复系统（NER）参与下完成的。这项策略要求DNA靶位点附近的嘌呤含量丰富，因而限制了该项技术的广泛应用。

（五）核酶与核酶介导的反式剪接

核酶（ribozyme）是由RNA构成的具有催化功能的酶，可以作为基因表达和病毒复制的抑制剂，在肿瘤和HIV感染的基因治疗中有广泛的应用。反式剪接的mRNA是来自不同的两条pre-mRNA。反式剪接有分两种类型；四膜虫Ⅰ类核酶（tetrahymena group Ⅰ ribozyme）介导的反式剪接与剪接体介导的反式剪接。这两种反式剪接在体内及体外都可用正常基因外显子替代突变的外显子从而达到RNA水平修复缺陷基因的效果。

（六）RNA干扰

RNA干扰（RNA interference，RNAi）现象于1998年发现。Fire和Mello等发现RNA的意义链和反义链均可抑制基因的表达，设想二者在抑制基因的表达中可能有累加的功能。研究表明，意义链和反义链RNA共存抑制基因表达的效率达到单一意义链或反义链RNA的10倍以上，这种双链RNA（dsRNA）介导的转录后基因沉默（post-transcription gene silencing）现象称为RNA干扰。在深入了解其机制的基础上可应用RNAi建立基因敲除动物，从理论上讲，RNAi技术可望显著抑制致病基因的表达，较传统的基因敲除方法更简单、有效。RNAi技术已普遍应用于基因治疗的研究。正因为如此，Fire和Mello荣获了2006年的诺贝尔医学奖。

（七）药物靶向治疗

药物靶向治疗（drugs targeting）机制可概括为病毒导向酶的药物前体治疗（virus directed enzyme prodrug therapy，VDEPT），即用反转录病毒载体的外源基因转移到细胞内。该基因编码一种酶，此酶可将一种无害的药物前体转变为细胞毒素复合物。带有这一基因的病毒载体只在特殊组织或肿瘤细胞中而不在正常细胞中表达。例如，胞嘧啶脱氨酶（cytosine deaminase）可将无害的5-氟胞嘧啶（5-fluorocytosine，5-FC）转变为细胞毒素5-氟胞嘧啶（5-fluorocytosine，5-FC）。此病毒可感染正常细胞和癌细胞，但将该酶基因连接到一种“分子开关”后，则只能在肿瘤细胞中表达。Sikora等设计一个“嵌合小基因（chimeric minigene）”，即将酶基因连接到*erbB2*基因启动子的下游，此启动子活性增强，使*erbB2*在乳腺癌细胞中过度表达。此时，药物5-FC注入细胞后即转变为5-FU而致癌细胞死亡。而当5-FC给予含有此嵌合基因却无erbB2表达的细胞时，亦无药物前体活性。这一基因治疗的新策略，有可能使人对肿瘤等不同疾病进行基因治疗。

（八）多抗药基因疗法

由于多抗药性（MDR）基因已被克隆，因此人们设想分离患者的造血干细胞，将MDR基因从体外转导进去，使这种干细胞获得多药耐药性，再回输给患者，使得由此类被修饰的干细胞繁衍的白细胞具有多药耐药性，而肿瘤细胞未获得MDR基因，不具备耐药性或耐药性较差，这样在加大化疗剂量或在持续较长时间化疗的情况下，可大量杀死肿瘤细胞而白细胞较少受损，以此达到治疗肿瘤的目的。

（九）抑癌基因疗法

野生型抑癌基因的失活和肿瘤的发生密切相关，因此人们设想将正常的野生型抑癌基因导入肿瘤细胞以代替和补偿有缺陷的抑癌基因，从而抑制肿瘤的生长或逆转其表型。这是基因添加的一种方式。这方面研究最多的是*TP53*基因。其机制是野生型*TP53*基因通过编码的TP53蛋白，后者抑制TP21蛋白，再抑制CDK2+cyclinA、cyclin E，最后调控细胞周期的G1期、S期。

笔记

四、适于基因治疗的遗传病

常被选择的、已经在临床上经过基因治疗获得疗效的少数几种疾病，如ADA、血友病B、家族性高胆固醇血症和囊性纤维变性等，尚有一类作为基因治疗候选疾病，如PKU、半乳糖血症、Gaucher病、α1-抗胰蛋白酶缺乏症等。

成功的基因治疗必须具备的条件是：①选择合适的疾病；②掌握该病分子缺陷的本质；③矫正遗传病的治疗（或正常）基因得到克隆；④克隆基因的有效表达；⑤克隆基因的有效调节；⑥可利用的动物模型。

对于某一疾病进行基因治疗的价值需要进行几方面的估价：①人群中的发病率；②疾病对患者的危害性；③患者对家庭和社会的影响；④其他治疗方面的可用性。

总之，开展基因治疗有待克服的问题是：把足够的治疗（外源）性基因导入合适的靶组织或靶细胞，外源基因的表达调节和建立合适的动物模型。人类基因组计划的成果和对一些疾病生化及分子生物学基础的阐明，必将大大推动基因治疗的开展。基因治疗除用于上述遗传病外，对于癌症、心血管病、呼吸疾病、创伤愈合、神经性疾病等方面具有不可估量的应用前景。

五、基因治疗的临床应用

迄今为止，只有20多种遗传病被列为基因治疗的主要对象，其中部分疾病研究已进入了临床试验阶段（表18-1）。

表18-1 目前临床试用的体细胞基因治疗的几种遗传性疾病

疾病	传递的基因或产物	靶细胞或组织	载体
α_1-抗胰蛋白酶缺乏症	α_1-抗胰蛋白酶	呼吸道	脂质体
慢性肉芽肿	P^{47PHoX}	骨髓细胞	反转录病毒
囊性纤维化	囊性纤维化跨膜调节蛋白	呼吸道上皮细胞	腺病毒、脂质体
家族性高胆固醇血症	低密度脂蛋白受体	肝细胞	反转录病毒
Fanconi综合征	互补组C基因	造血祖细胞	反转录病毒
Gaucher病	葡糖脑苷酯酶	巨噬细胞	反转录病毒
Hunter综合征	艾杜糖醛酸-2-硫酸	淋巴细胞	反转录病毒
腺苷脱氨酶缺乏引起的免疫缺陷病	腺苷脱氨酶	淋巴细胞、骨髓干细胞	反转录病毒

（一）遗传病

1. 腺苷脱氨酶（adenylate deaminase，ADA）缺乏症 ADA呈AR，因ADA缺乏，致脱氨腺苷酸增多，改变了甲基化的能力，产生毒性反应，患者T淋巴细胞受损，引起反复感染等症状。

1990年，美国学者Anderson等提出了一项关于ADA缺乏症的临床基因治疗方案，该方案得到了NIH（美国国家卫生研究院）重组DNA咨询委员会（RAC）批准。具体是先分离患者外围血T淋巴细胞在体外培养；在培养时，用IL-2等促细胞生长因子刺激它生长，一旦T淋巴细胞分裂后就用含正常ADA基因的反转录病毒载体LASN导入这种细胞，然后回输患者，以达到用正常的ADA基因替代有缺陷的ADA基因的目的，实现基因治疗（图18-3）。

该方案分别于1990年和1991年对2例ADA缺乏症女孩进行了临床基因治疗。第一个患者在10.5个月内接受了7次基因治疗，第二个女孩接受了11次基因治疗；经*ADA*基因治疗的这2例患者，未见明显的不良反应，导入的正常*ADA*基因已表达，ADA水平已由原来的相当于正常人的1%上升至25%。病孩由原来行动困难到能够上学。这一实例表明遗传病的基因治疗首次获得成功，足以说明基因治疗是可行的。

笔记



图 18-3　ADA 基因治疗中应用的 ADA 转移和表达载体结构（LASA）
图中：ADA 示 ADA 基因的 cDNA；NEO 示新霉素抗性基因；（A）n 示多聚腺苷酸；ψ^{+} 示包装信号；SV 示 SV_{40} 启动子和增强子

2. 血友病 B　本病为 XR 遗传病，患者因子 IX 缺乏，基因定位于 Xq26.3-q27.2。主要临床特征是易出血，凝血时间长，外伤后常出血不止。发病率 1/30 000。

复旦大学遗传所应用反转录病毒载体转移因子Ⅸ基因到培养的中国仓鼠卵巢细胞（CHO）中，得到了较好的表达。1990 年又将该基因转移至患者皮肤成纤维细胞中，产生了高滴度有凝血活性的因子Ⅸ蛋白。1991 年又通过上述方法，将因子Ⅸ基因转入 2 例患者体外培养的细胞中，然后回植入患者皮内，已检测到导入体内的因子Ⅸ基因表达产物，患者症状也有所改善，获得了初步疗效（图 18-4）。

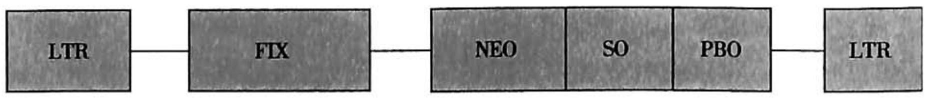


图 18-4　凝血因子Ⅸ cDNA 转移和表达载体结构图（PXL-ⅨJ）
图中：SO 为 SV_{40} 病毒复制起始点；PBO 为 PBR322 复制起始点

3. 囊性纤维化（cystic fibrosis，CF）　囊性纤维化是累及少数器官系统的常见的 AR 遗传性综合征，致病基因产物为跨膜离子转导调节因子（CFTR）。CF 引起的慢性肺病的发病率和死亡率高。应用腺病毒载体输入正常的 *CFTR* 基因到达呼吸道上皮的多基因治疗的试验已经成功，并取得进展。CF 也累及胃肠道、胰腺和肝胆系统，研究提示应用腺病毒把 *CFTR* 基因转移到体内胆管上皮细胞内后，即可使转移基因最初全部在肝内胆管上皮细胞表达。

4. α_1- 抗胰蛋白酶缺乏症　为累及多器官的遗传病。因 α_1- 抗胰蛋白酶缺乏症引起的肺病是目前应用基因治疗的焦点。应用腺病毒运载体把 α_1- 抗胰蛋白酶基因转移到呼吸道上皮细胞，已可阻止慢性阻塞性肺疾病的发展。

5. LDL 受体缺乏　纯合低密度脂蛋白（LDL）受体缺乏可导致家族性高胆固醇血症（FH）和相关性动脉粥样硬化心血管疾病的早期发生。尽管 LDL 受体在大多数细胞中表达，但是正是这些受体的肝内表达，调节了体内胆固醇的稳定性。把 *LDL* 受体基因转移到肝细胞治疗 FH 是一种更实用的方法。对人类的临床研究已经实施，应用反转录病毒载体和体外方法已经把 *LDL 受体*基因转移到 FH 患者的肝细胞中。动物模型的研究表明，将人 *LDL* 受体基因输送到 WHHL 家兔的肝细胞，可致 20% 的细胞感染；受试动物血清总胆固醇可降低 30%~50%，而且至少持续 4 个月。

（二）免疫缺陷

原发性免疫缺陷多有遗传背景，如淋巴细胞功能协同抗原（LFA-1）缺损是近年来发现的免疫分子缺损，LFA-1 缺损是一种白细胞黏附分子缺损（LAD）。LFA-1 存在于淋巴细胞，单核细胞及粒细胞表面，由 α、β 链以非共价键连接而成。LFA-1 缺损是 β 链基因突变所致。Hibbs 等采用两步法把含 β 链的 cDNA 输给 LAD 患者的 B 细胞，B 细胞可表达 LFA-1 分子，Northern 印迹证实细胞内含大量外源性 β 链 mRNA，功能试验证明 LFA-1 可与其配体分子相互作用，说明 LFA-1 缺损已得到纠正。

（三）肿瘤的基因治疗

对肿瘤的基因治疗分为对宿主细胞的修饰和对肿瘤细胞的修饰。对宿主细胞的修饰包括：

①将一些对细胞毒药物有抗性的基因转移至造血前体细胞以降低治疗药物对骨髓的毒性，这样就可以用高剂量的药物杀伤肿瘤细胞而不破坏骨髓细胞。例如向造血干细胞中导入二氢叶酸还原酶（*DHFR*）基因，可使细胞获得对氨甲蝶呤的抗性。②涉及免疫系统，如果抗肿瘤应答（如CTL、TIL等）已经存在，导入细胞因子的基因有可能扩大抗肿瘤效应。

对肿瘤细胞的修饰是达到以下三个目标：①改正肿瘤细胞的基因突变，降低其生长率，诱导肿瘤消退。对此目前研究最多的是抑制基因。许多研究表明，如果细胞内抑癌基因丢失、失活或突变将会导致细胞恶变。野生型 *TP53* 基因（wt *TP53*）所编码的蛋白具有抗肿瘤活性，在TP53 缺失或突变的许多肿瘤细胞系中，导入 wt *TP53* 基因后，其表达能明显抑制瘤细胞的增殖。将正常的 *Rb* 转移到视网膜母细胞瘤细胞或骨瘤细胞后，可逆转瘤细胞的恶性生长和形态特点。②导入酶药物前体（pro-drug），形成肿瘤特异的敏感性。其主要原理是让病毒基因编码合成的酶在细胞中的表达依赖于细胞中某些蛋白质的诱导，所表达的酶能使无毒的药物前体转变成有毒的药物，从而杀伤肿瘤，而不伤及正常细胞。此方法的优点是不需要所有肿瘤细胞都被转导，因为有旁观者效应（by-stander effect），但缺点是必须确认只有肿瘤细胞被转导，而正常细胞不被转导。③导入目的基因以增强肿瘤的免疫原性，从而被机体的免疫系统所识别。随着多种细胞因子（IL-1、IL-2、TNF-α、GM-CST、IFN）基因的克隆化，将这些基因以各种基因转移方法导入各种类型的靶细胞，并在细胞内进行表达，直接发挥杀伤肿瘤细胞的功能，或是诱导淋巴细胞成为 LAK 细胞，或是诱导主要组织相容性复合物（MHC）抗原的表达，增加双识别抗肿瘤的免疫功能。也可将 MHC Ⅰ型和Ⅱ型抗原的基因，导入到肿瘤细胞中，使 MHC 抗原表达较弱的肿瘤细胞膜上表达足够量的 MHC 抗原，刺激机体肿瘤抗原的 MHC 抗原双识别的免疫应答，提高机体抗肿瘤免疫的功能。加强肿瘤细胞膜表面抗原性的另一重要手段，就是利用基因转移技术，将某些病毒的基因导入到肿瘤细胞中，细胞膜上出现病毒的某些抗原，增强肿瘤细胞的异质性。流感病毒、单纯疱疹病毒基因转移与表达及其与免疫抗肿瘤的作用和机制已进行了研究。

（四）艾滋病的基因治疗

艾滋病是由 HIV 感染引起的。HIV 是一反转变病毒，与靶细胞膜上的 CD4 分子结合后进入细胞，HIV 基因组 RNA 在反转录酶的作用下，反转录成 cDNA，然后整合至宿主染色体。

HIV 感染的基因治疗策略主要有抗病毒基因治疗（细胞内免疫）和基因免疫治疗两方面。前者指将人工构建的一个重组基因导入易感细胞内，该重组的基因可在转染细胞中表达病毒基因的反义核酸或病毒蛋白的突变体，以便有效地干扰野生病毒的复制和增殖。后者包括体内直接注射 DNA（基因免疫接种），以及转移针对 HIV-1 抗原特异性的携带自杀基因的 $CD8^{+}T$ 细胞，以治疗 HIV 感染。此外，阻断 HIV 和 CD4 结合也是治疗 HIV 感染的策略之一，即将重组的可溶性 CD4 基因直接注射或导入体外培养的人 T 细胞再输回体内。

（五）乙型肝炎的基因治疗

HBV 慢性感染的发病率和死亡率很高。尽管 α- 干扰素用于许多乙肝病例是有效的，但是迄今为止，尚没有特异的治疗方法。某些前瞻性的工作表明，乙肝的基因治疗是一种可行的治疗方法。用无唾液酸基血清类粘蛋白与多聚 -L- 赖氨酸结合，把特异双链 DNA 或者单链 DNA（反义顺序）输入到具有无唾液酸基粘蛋白受体的肝细胞。应用反义寡脱氧核苷酸已经成功地抑制了体内 HBV 的复制，把反义序列经静脉注射到感染的北京鸭体内，与对照组比较，发现用 2 种不同的反义寡脱氧核苷酸，对病毒复制的抑制都超过 90%。

六、转基因治疗面临的问题

（一）提供更多可利用的基因

基因治疗是导入外源基因以达到治疗目的的新型医疗方法。以恶性肿瘤为例，能抑制肿瘤生长的基因为数不多；遗传病中多基因疾病的基因尚不清楚，故难以达到治疗目的。

笔记

(二) 导入基因的高效表达

迄今所有导入细胞的目的基因表达率都不高,如血友病 B 的基因治疗,凝血因子Ⅸ的表达量只有正常人的 5%,若能达到 10%,则治疗效果会大大提高。这与基因转移方法、靶细胞的选择等有关。已有一些实验室正在研究将高效启动子构建入反转录病毒载体,如人巨细胞病毒的启动子,但由于存在组织特异性的问题,并非一个启动子适于所有基因的高效表达,所以还要进一步的研究以解决临床上导入基因的高效表达。

目前还有许多实验室在研究生命较长的靶细胞,如造血干细胞和骨髓细胞。

(三) 安全性问题

安全性问题是基因治疗临床试验前应该首先重视的问题。虽然已有的临床试验还未出现野生型病毒感染现象,但反转录病毒基因转移系统的安全性问题仍然必须重视;另一方面,目前基因治疗研究尚未发展到重点整合、置换有缺陷或有害基因这一阶段,治疗基因在基因组中随机整合,有可能激活原癌基因或失活抑癌基因,而引起细胞恶性转化。

虽然作为转基因治疗的载体大都经过严格的安全控制,但转染靶细胞后插入核 DNA 这一事件是随机的,一般认为如果插入到癌基因或肿瘤抑制基因位点则可能导致肿瘤的形成,尽管这不可能是一种常见的现象,但这种危险性总是存在的;另一种情况是被转基因插入到另一个基因的位置,这虽然会导致该细胞该基因的缺陷,但受影响的仅仅是这个细胞本身,不至于对机体产生严重危害。

然而,如果以生殖细胞作为靶细胞,情况会发生变化,也就是说当被转基因插入到生殖细胞(或受精卵)基因组某一基因时,受影响的就不仅仅是这个细胞本身(如果这个生殖细胞参与受精,并形成受精卵发育成胚胎的话),而可能影响整个个体,甚至影响由该个体遗传下去的世世代代。

由此,也就引起另外一些关于转基因治疗的伦理学争论。一些宗教信仰者,人权团体常对此提出异议,认为这违反了人类发展的自然规律;一些政治家们以及法律学人士也对这一工作的合法性产生怀疑。总之,体细胞的转基因治疗并没太多的争议,而生殖细胞或受精卵的遗传操作就必须谨慎了。

干细胞(stem cell)不仅具有多向分化潜能,而且易于外源基因的转染和表达。将体外经过基因修饰的干细胞用于治疗,可以避免转染载体进入受体产生的不良反应,并可以在多个靶位发挥作用。因此,干细胞基因治疗的前景更为广阔。

The Future of Gene Therapy

The great majority of gene therapy protocols are still in phase Ⅰ and phase Ⅱ trials, but more than 30 are now in phase Ⅲ clinical trials. The past several years have witnessed the first arguable successes of gene therapy, some of which have been discussed in this chapter(therapy for X-linked SCID and ADA deficiency; evidence of therapeutic effects in various cancers). However, success has been achieved thus far in only a relatively small number of persons.

Gene therapy is not without risk. In addition to the insertional mutagenesis potential, a young man with ornithine transcarbamylase deficiency died as a result of an adverse immune reaction to an adenovirus vector. In addition, retroviral therapy resulted in leukemia-like disease in several X-linked SCID patients. It thus remains unclear whether gene therapy will provide a safe treatment or cure for a reasonable cost.

笔记

Despite these reservations, gene therapy research is providing many new insights of fundamental biological significance. As with many avenues of biomedical research, the potential of gene therapy research is considerable, and current progress suggests strongly that it may provide efficacious treatment of some important human diseases.

（岳凤珍）

笔记

第十九章 遗传咨询

遗传咨询(genetic counseling)又称"遗传商谈"，它应用遗传学和临床医学的基本原理和技术，与遗传病患者及其亲属以及有关社会服务人员讨论遗传病的发病原因、遗传方式、诊断、治疗和预后等问题，解答来访者所提出的有关遗传学方面的问题，并在权衡对个人、家庭、社会的利弊基础上，给予婚姻、生育、防治、预防等方面的医学指导。目的是确定遗传病患者和携带者，并对其后代患病的危险率进行预测，以便商谈应采取的预防措施，减少遗传病患儿的出生，降低遗传病的发病率，提高人群遗传素质和人口质量。20世纪70年代以来，遗传咨询不但已受到社会各个方面的重视，而且在欧美、日本等国都建立了遗传咨询专门机构。20世纪90年代早期，美国遗传咨询委员会(American Board of Genetic Counseling)成立，开始给合格的遗传咨询师、医学遗传学学者和人类遗传学学者等颁发遗传咨询行医执照。我国近年来在北京、上海、长沙、沈阳、杭州等地也先后开展了遗传咨询门诊，为人们解答疑问，诊断、预防各种遗传隐患，从而提高人口素质。

第一节 遗传咨询的临床基础

一、一些常见的遗传咨询问题

(一) 遗传咨询的种类及内容

1. 婚前咨询 婚前咨询主要涉及的问题是：①本人或对方家属中的某种遗传病对婚姻的影响及后代健康估测；②男、女双方有一定的亲属关系，能否结婚，如果结婚对后代的影响有多大；③双方中有一方患某种疾病，能否结婚，若结婚后是否传给后代。

2. 产前咨询 产前咨询是已婚男女在孕期或孕后前来进行咨询，一般提出的问题是：①双方中一方或家属为遗传病患者，生育子女是否会得病，得病机会大小；②曾生育过遗传病患儿，再妊娠是否会生育同样患儿；③双方之一有致畸因素接触史，会不会影响胎儿健康。

3. 一般咨询 一般咨询常遇到的问题涉及：①本人有遗传病家族史，这种病是否会累及本人或子女；②习惯性流产是否有遗传方面原因，多年不孕的原因及生育指导；③有致畸因素接触史，是否会影响后代；④某些畸形是否与遗传有关；⑤已诊断的遗传病能否治疗等。

(二) 遗传咨询门诊和咨询医师

遗传咨询一般是在遗传医学中心和综合性医院附设的遗传咨询门诊进行。遗传咨询是一项复杂的工作，要有效地进行整个咨询过程，需要有较高素质的医生。遗传咨询医师应该：①对遗传学的基本理论、原理、基本知识有全面的认识与理解。②掌握诊断各种遗传病的基本技术。包括临床诊断、酶学诊断、细胞遗传学诊断和基因诊断等技术。③能熟悉地运用遗传学理论对各种遗传病进行病因分析，确定遗传方式，并能区分出是上代遗传而来还是新产生的突变；由于常染色体显形遗传病的复杂性，能区分出外显不全，表现度不一致和发病年龄不一等问题；对各种遗传病进行再发风险的计算等。④需要掌握某些遗传病的群体资料，包括群体发病率，基因频率、携带者频率和突变率，才能正确估计复发风险。⑤对遗传病患者及其家属在咨询商谈的过程中热情、耐心，具有同情心，进行详细的检查，正确的诊断，尽可能给予必要的诊疗。对患者及其家属耐心地从心理上给予开导，帮助患者减轻痛苦和精神上的压力。

笔记

由于遗传病的多样性和复杂性，不论是遗传病的诊断、治疗、预后、再发风险的计算，还是

对某一对策的选择与执行，可能都不是某一位临床医师所能承担的。遗传咨询不只是限于提供疾病的信息和计算发病风险，更是一种探究和沟通的过程。因此，可以由临床各科医生与医学遗传学专家、遗传护士（nurse geneticist）共同组成一支遗传咨询团队，共同来承担这一工作。

（三）有一定条件的实验室和辅助检查手段

实验室除一般医院常规化验外，还应有细胞遗传学、生化遗传学及分子遗传学等方面的检测。辅助性检查手段包括 X 线、超声诊断、心电图、脑电图、肌电图、各种内窥镜、造影技术、断层扫描等。

（四）有各种辅助性工作基础

有各种辅助性工作基础，例如病案的登记，特别是婚姻史、生育史、家族史（包括绘制系谱图）的记录和管理；产前诊断必需的绒毛、羊水、胎血采集技术的配合；以及处理阶段所需的避孕、流产、绝育、人工授精等手段。

Common Genetic Counselling Problems

1. Single-gene disorders, known or suspected.
2. Multifactorial disorders, known or suspected.
3. Chromosomal disorders, diagnosed in the consult and or a family member.
4. An abnormal trait or carrier state, identified by genetic screening.
5. Prenatal diagnosis for late maternal age or other cause.
6. Consanguinity.
7. Teratogen exposure.
8. Repeated pregnancy loss or infertility.

二、遗传咨询的主要步骤

（一）准确诊断

准确诊断疾病是遗传咨询的第一步，也是最基本和很重要的一步。因为只有确定诊断，才能了解病因、预后与治疗，同时准确诊断也能为分析遗传方式与计算再发风险奠定基础。

遗传病的诊断主要是通过病史、家族史的咨询和调查来绘制系谱图，再通过临床诊断、染色体核型分析、生化与基因诊断、杂合子筛查、皮纹检查及辅助性器械检查等方法，尽力做出明确的诊断。

（二）确定遗传方式

不少遗传病的遗传方式是已知的，故确定诊断后，随之也就能了解该病的遗传方式。但对于有表型模拟和遗传异质性的疾病，通过家系调查，分析遗传方式，是遗传咨询中极为重要的不可缺少的步骤。例如，两例视网膜色素变性患者，一例在连续几代的垂直传递中，有父 - 子传代，可确定为常染色体显形遗传；另一例为女性患者，父母正常，但为表兄妹通婚，其兄妹两人中已有一人发病，则极可能为常染色体隐性遗传。

（三）对再发风险的估计

不同种类的遗传病，其子代的再发风险率均有其各自独特的规律，在明确诊断，确定遗传方式以后，就可分别计算再发风险率。

（四）提出对策和措施

计算出再风险率后，就可在此基础上对遗传病患者及其家属提出对策和措施，供其参考与选择。这些对策包括：①产前诊断：在先证者所患遗传病较严重且难于治疗，再发风险高，但

笔记

患儿父母又迫切希望有一个健康的孩子的情况下，可运用产前诊断，进行选择生育；②冒险再次生育：在先证者所患遗传病不太严重且只有中度再发风险（4%~6%）时，可以做出此项选择；③不再生育：对一些危害严重、致残的遗传病，目前尚无有效疗法，也不能进行产前诊断，再次生育时的再发风险很高，宜采取这种对策；④过继或认领：对一些危害严重且致残或致死的遗传病，目前无治疗方法，再发风险高，又无产前诊断手段，但咨询者又迫切希望有一个健康的孩子，可采取这种对策；⑤人工授精：一对夫妇婚后生出了严重的常染色体遗传病患儿，或丈夫患严重的常染色体遗传病，或丈夫为染色体易位的携带者，而且已生出了遗传病患儿，再次生育时再发风险高，又无产前诊断方法。这时可采取对策；⑥借卵怀胎。如果第5项中的情况发生于一对夫妇中的妻子，可由供卵者提供卵子，与丈夫的精子在体外进行人工授精，再植入妻子的子宫中，可望得到一个健康的孩子。

以上只是咨询医师提出可供咨询者选择的若干方案，并要陈述各种方案的优缺点，让咨询者做出选择，而咨询医师不应代替咨询者做出决定。因为在处理方法上往往存在多种选择，各有利弊，而这种选择又必须适应社会、家庭及个人的不同要求。如果医师将某种方法强加于人，必然会引起不愉快的后果。

（五）随访和扩大咨询

为了确证咨询者提供信息的可靠性，观察遗传咨询的效果和总结经验教训，有时需要对咨询者进行回访，以便改进工作。如果从全社会或本地区降低遗传病发病率的目标出发，咨询医师应利用随访的机会，在扩大的家庭成员中，就某种遗传病的传递规律，有效治疗方法、预防对策等方面，进行解说、宣传，了解家庭其他成员是否患有遗传病，特别是查明家庭中的携带者，可以扩大预防效果。

在扩大的家庭遗传咨询（expanded familial genetic counseling）中，确认携带者是一个关键的问题，对XR病、染色体易位疾病的预防，更有决定性的作用。例如，假肥大型肌营养不良症（DMD）是一种致残和致死的疾病。一位妇女生出了DMD患儿，如果家庭中再无DMD患者，她不一定是携带者，因为这个患儿更可能是经突变而新生的。如果她的兄弟之一或是肯定携带者，婚后将有生出DMD患儿的风险。为了预防DMD在这个家庭中的发生，凡有可能携带者的人都应作磷酸肌酸激酶（CPK）活性检查或是DNA的检测，如果证实并非携带者，将来就不会生DMD患儿的风险；如果确认为携带者，将来婚后生育时应作产前诊断，保留女胎，选择性流产男胎，即可以预防该病在这个家庭中的发生。

第二节 遗传病再发风险率的估计

再发风险率的估计是遗传咨询的核心内容，也是遗传咨询门诊有别于一般医疗门诊的主要特点。再发风险率又称复发风险率，是曾生育过一个或几个遗传病患儿，再生育该病患儿的概率，但这一情况称患病风险较适当。

一、遗传病再发风险率的一般估计

再发风险的估计一般遵循下列原则：染色体病和多基因病以其群体发病率为经验危险率，只有少数例外。单基因病则根据孟德尔规律做出再发风险的估计。

（一）染色体病

染色体是遗传物质的载体，其数目和结构的相对稳定是个体基因组的完整，结构和功能表达正常的保证，更是维持生物遗传性状相对稳定的基础。染色体病一般均为散发性，其畸变主要发生在亲代生殖细胞的形成过程中，因此再发风险率实际上就是经验危险率或称群体发生率。临床上很少见到一个家庭中同时出现2个或2个以上染色体病患者。

笔记

然而，也有一些例外的情况，如双亲之一为平衡易位携带者或嵌合体，子代就有较高的再发风险率。以易位型 Down 综合征为例，如父亲或母亲的染色体核型是 45，XX(XY)，-14，-21，+t(14q21q)，由这种核型所产生的生殖细胞与正常生殖细胞形成受精卵时，可产生 6 种不同的核型。其中 21 单体型和 14 单体型是致死的；14/21 易位型 14 三体综合征也很少能成活；剩下的要么是平衡易位携带者，要么是正常个体，且理论上各占 1/3。但实际上 14/21 易位型 21 三体型综合征的出生率要低于上述理论值，原因可能与自发流产有关；另外，母亲是平衡易位携带者，其子代风险要高于父亲是平衡易位携带者，原因可能在于母亲每月只排出 1 个卵细胞，不像精子存在机遇。

还应注意的是大多数三体综合征的发生与母龄呈正相关，即随着母亲年龄增大，三体综合征的再发风险率也随之增大。这主要由于 35 岁以上的妇女的卵巢开始退化，从而导致卵细胞形成过程中高发染色体不分离之故。

（二）常染色体显性遗传病

在一般情况下，AD 患者多为杂合子，AD 遗传子女的再发风险率为 50%，已生育一胎患儿后，以后再生弟妹发病的风险率也为 50%，没有发病的子女其后代通常不发病。在具体工作中常易遇到如下两个问题。

1. 外显率 一个突变基因在一个个体中有临床表达，而在另一个个体中产生不可见影响。以统计学术语来说，外显率是指杂合子中的显性基因或纯合体中的隐性基因所产生的可检出遗传病百分率，当上述个体 100% 发生相应的遗传病为完全外显。当一个个体携带某一个突变基因而无临床表现时，为不完全外显。此时外显率低于 100%，造成不完全外显的原因之一与年龄有关，但另一些外显不全的疾患与年龄或其他可检出因素无关，当外显率降低时会造成许多遗传病与孟德尔分离律的预期值不相符，计算再发风险时应进行校正。若外显率为 K，则子女患病概率为 1/2K。

例如，视网膜母细胞瘤的外显率为 70%，按此公式计算，生育患儿的概率为 $1/2 \times 0.70 = 0.35$（35%）；遗传携带者（此处指携带显性基因而不表现的个体）为 $1/2(1-K)$ 即 0.15（15%）。一般认为常染色体显性遗传病患者的子女如不发病，提示不带有致病基因，其后代也不会发病。但如果该疾病外显不全，临床上没有表现的子女，可能仍带有致病基因，其子代也仍有发病可能。在进行遗传咨询时应充分考虑这一点。

2. 新生突变 对于一个外显完全的规则的常染色体显性遗传病来说，如在一个正常的家系中，突然出现一个新的患者，则该例患者很可能是新生基因突变的结果。此患者的子代再发风险率为 50%。但其弟妹再发风险率则并不高于群体中一般的发病率。新发生的突变者在全部患者中所占比例与该病的适合度有关。

（三）常染色体隐性遗传病

只有当父母双方均为携带者时，子女才有 25% 的概率患病，如已生育一个或几个患儿，再发风险仍为 25%。一般在小家系中，呈散发性，大家系中可见到同时患病的同胞，患者的子女一般不发病，在少数情况下可能发病，取决于患者的配偶。①患者的配偶如为正常的纯合子，则子女均为杂合子，为外表正常的隐性致病基因的携带者。②患者的配偶如为杂合子，则子女有 50% 的再发风险率，杂合子由于临床上不呈现疾病症状，故与正常人很难区别，如杂合子频率较高，在遗传咨询时若不予考虑，则可能造成推算再发风险率的错误。人群中杂合子的频率可根据群体患病率算出。大多数常染色体隐性遗传杂合子目前还不能检出，人们只能通过家系分析来估算某个杂合子的概率。③患者配偶如为同类疾病患者，则其子代通常均会发病。在文献中，曾有两个常染色体隐性遗传病的同病患者结婚，但有子代不发病的报道，如白化病、Usher 综合征、先天性聋哑等。主要原因是这些疾病具有遗传异质性，因而两个病理基因的纯合子，如果位于不同的基因座上，则其子代在每个基因座上均为杂合子，故不会呈现疾病。近亲婚配，

笔记

罹患常染色体隐性遗传病的危险将明显增大。

(四) X 连锁隐性遗传病

X 连锁隐性遗传的传代在临床上常见的情况为杂合子女性与正常男性婚配,后代中男孩有 1/2 可能患病,女孩不发病,但有 1/2 为携带者;正常女性与男性患者婚配,后代中男孩均不患病,女孩均为携带者。

女性杂合子是患者致病基因的主要来源,故检出杂合子对预防遗传病的发生具有重要意义。某些 X 连锁隐性遗传病已有杂合子检出方法。此外,通过家系分析,也可提供线索。严重的 X 连锁隐性遗传病一般仅见于男性,因而再生男孩时的再发风险率如较高,可在怀孕时作产前诊断,判断性别。如胎儿为女性,一般不会发病,可以生育;如胎儿为男性,有 1/2 机会发病,可中止妊娠。在可以作基因诊断的疾病,即使是男性胎儿,如产前诊断结果患儿的基因型正常,仍可让胎儿出生。

(五) X 连锁显性遗传病

X 连锁显性遗传病较少见,发病率女性大于男性,但女性患者症状轻,男性患者与正常女性婚配所生子女中,男孩都正常,女孩都发病;女性患者与正常男性婚配所生子女各有 1/2 可能发病。

(六) 多基因疾病

对于多基因病,一般采用经验再发风险(empirical recurrence risk)。即通常会研究许多疾病家系,观测疾病的再发风险,再根据观察到的频率来估算疾病的再发风险。

二、Bayes 定理在遗传病再发风险率评估中的应用

Bayes 定理(Bayes theorem)是条件概率中的基本定理之一,又称逆概率定律。Bayes 定理用文字表述,即后概率等于单项前概率乘以条件概率除以各单项前概率乘以条件概率的总和。

Bayes 定理在遗传咨询中的应用,主要是在双亲之一或双方的基因型未知的情况下,估计未发病子女或以后出生子女的再发风险率,从而使遗传咨询结果更为准确。在遗传咨询中应用 Bayes 定理,关键是掌握各种单基因遗传病的遗传规律,熟练地运用孟德尔定律,熟悉各种遗传方式在不同组合下亲代与子代的关系,并应具有分析推理能力,善于思考各种情况下的因果关系,运用概率论于医学遗传学的领域,对每一实例做出判断。因此,数字头脑、思考分析能力与单基因遗传规律是运用 Bayes 定理的必要准备。概率是可能性或机会的定量计量。按照 Bayes 定理,遗传咨询中的几率计算可分前概率、条件概率、联合概率和后概率几个层次。由于后概率除前概率外,还包括了其他信息,因而更为精确,是用以作为遗传咨询的主要依据。

第三节 遗传病的群体筛查

新生儿筛查(neonatal screening)是对已出生的新生儿进行某些遗传病的症状前的诊断,是出生后预防和治疗某些遗传病的有效方法。进行新生儿筛查的这些疾病发病率高,危害大,早期治疗可取得较好的疗效。有些国家已将此项措施列入优生的常规检查,可筛查的病种已达 12 种,我国列入筛查的疾病有 PKU、家族性甲状腺肿和 G6PD 缺乏症(南方地区)。

一、新生儿筛查

新生儿筛查一般是用静脉血或尿作为材料。血样的采集是在出生后 3~4 天,从足跟部采血用滤纸吸全血,形成血斑。尿样的采集是在新生儿的尿布中夹着滤纸或直接收集新鲜尿液 1~2ml。

(一) 用细菌抑制法筛查苯丙酮尿症

笔记

枯草杆菌(*Bacillus subtilis*)对 β- 噻吩丙氨酸敏感,将枯草杆菌与琼脂相混,并将 β- 噻吩丙

氨酸加入平皿中，将印有血斑的滤纸用打孔机打下的3~6mm直径小片，放置于琼脂上，每个平皿中放置多个小片，在37℃温箱中培养24h，只在血中苯丙氨酸升高的血斑滤纸周围，才能看到枯草杆菌在苯丙氨酸、苯丙酮酸、苯乙酸含量高的情况下形成增殖环，与平皿中央的标准相比较即可知其含量，从而做出诊断。

（二）噬菌体抗性检测法筛查半乳糖血症

将半乳糖通路阻断的大肠杆菌（*E.coli*）与琼脂相混加入平皿中，在半乳糖存在的情况下，这种细菌对噬菌体溶解有抗性，血斑滤纸小片周围细菌生长的情况与血中半乳糖的含量成正比，依此可做出判断。

（三）用血斑滤纸的提取液筛查家族性甲状腺肿

以ELISA法测定T4和TSH，可予以确诊并开始治疗。

二、杂合子筛查

杂合子是指表型正常，但带有致病遗传物质（致病基因或染色体畸变）的个体，能传递给后代使之患病的个体，也称为携带者。一般包括：带有隐性致病基因的个体（杂合子）；带有平衡易位（或倒位）染色体的个体，带有显性致病基因而暂时表现正常的顿挫型或迟发外显者。

携带者筛查是指当某种遗传病在某一群体中有高发病率，为了预防该病在群体中的发生，采用经济实用、准确可靠的方法在群体中进行筛查，筛出携带者后则进行婚育指导，即可达到预期目标。携带者筛查对遗传病的预防具有积极意义，表现在人群中许多隐性遗传病的发病率较低，但杂合子的比例却相当高，如遇到两个携带者婚配，及时检出这些隐性基因携带者，进行婚育指导，意义很大；染色体平衡易位者可有较大比例出生死胎或染色体异常患儿，如母亲是染色体14/21的平衡易位携带者，其子女中，正常儿、携带者和患儿各占1/3，一部分缺少一条染色体的胎儿不能存活而中途流产，所以及时检出有助于对该病的确诊和发病风险的推算，也便于进行遗传咨询和指导，对显性遗传病的携带者，如能及时检出，更可以预先控制发病的诱因或中间环节，防止发病或阻止病情进展，意义更大。例如，用血清中氨基己糖苷酶活性的筛查法，在犹太人群中筛查黑矇性痴呆（Tay-Sachs病）基因的携带者，凡此酶活性降低者可确认为携带者，再辅以婚育指导，即可控制该病在群众中的发生。

三、产 前 诊 断

产前诊断又称宫内诊断（intrauterine diagnosis）是对胚胎或胎儿在出生前是否患有某种遗传病或先天畸形做出准确的诊断。在遗传咨询的基础上，对高风险的妊娠进行产前诊断，如果确认为正常胎儿则继续妊娠至足月生产，如果确认胎儿患有一种遗传病则选择性流产，这是预防遗传病患儿出生的有效手段。

（一）产前诊断的适应证

产前诊断的适应证的选择原则：一是有高风险和危害较大的遗传病；二是目前已有对该病进行产前诊断的手段。

（二）产前诊断的实验室检查

产前诊断主要通过胎儿形态特征检查、生物化学检查、染色体分析、DNA分析来进行诊断。

第四节 遗传与优生

优生科学（eugenic sciences）是研究使用遗传学的原理和方法以改善人类遗传素质的科学。使人类能够获得体质健康、智力优秀的后代为目的。这里所指的遗传素质是从亲代传递到子代体格上和智能上遗传性状的总和。优生科学是一门综合性的学科，涉及医学遗传学，临床医学

笔记

及环境科学等众多领域，同时，优生科学又是一项社会工程，必须通过社会措施才能在群众中广泛开展。因此，它又涉及人口学、伦理学、社会学和法学等社会科学。随着科学的发展，优生的概念也有所扩展，除了改善遗传素质外，现代的优生科学还包括通过改善后天环境的各种措施，使优秀的遗传素质得到充分的发挥，以确保人们能够得到优秀的后代，这也就是人们通常所说的优育。

由于历史上的原因，有很多学者不主张使用优生一词，改用"生殖健康"、"健康出生"等词，也是可取的。但了解一些优生科学的发展史对我们也会有所启迪。

一、"优生"意识由来已久

优生实践的历史和人类本身的历史同样悠久。在原始社会婚姻制度尚未健全的历史阶段以及在少数比较原始的地区，就有对生下时有显著残疾的婴儿予以处死的风俗习惯，仅从选择较为优秀的后代这一角度来说，这也是一种原始的优生意识。使那些"疾病基因"不致扩散，从而限制着遗传性疾病的蔓延。到了氏族社会和封建社会人类婚姻关系的进步，逐渐排除直系血亲之间的婚配。在春秋战国时期的文籍中就有"男女同姓，其生不蕃"的记载，此涉及近亲婚配的后果。后汉书五十六卷《冯勤传》中还提到选择性婚配可以优生的例子。"冯勤……曾祖父扬，……有八子……，兄弟形皆伟壮，唯勤祖父偃长不满七尺，常自耻短陋，恐子孙之似也，乃为子伉娶长妻，伉生勤，长八尺三寸"（注：汉一尺 =24 厘米）。可知我们在两千年前便已观察到身材高矮与遗传有关系，并且还进而试图控制这种遗传特征。

人类进入有文字的历史阶段之后，优生思想就以各种方法在文化典籍中表达出来，流传下来。最著名的被认为是倡导优生的先驱乃是柏拉图，这位著名的古希腊哲学家主张对婚姻关系加以控制和调节，以达到生育优秀的儿女，并倡言将衰弱、有病或低能的个体处死。到了 3 世纪，古罗马皇帝 Theodosius 一世就曾颁布法规禁止表亲结婚，违者治罪，科以重刑。古代犹太人的法典中也规定多种有亲属关系的男女不能结婚。

二、优生学发展的"误区"

1883 年，英国科学家 Galton，在《对人类才能及其发展的调查研究》这一论文中，首先使用他所合成的一个新词"优生学"（eugenics）这一门新的学科。他为优生学所下的定义是"在社会控制下，能够从体力和智能等方面改善或损害后代的种族素质的各种动因的研究"。他的优生概念就是促使具有优良或健全素质人口的增加，并防止具有不良素质人口的增加。

但是 Galton 本人以及后来一些优生学者们都过分地强调了人类聪明才智的遗传，宣扬民族优劣，把阶级差别与遗传学等同起来。种族主义和优生学中的伪科学成分相结合，为反动政客所利用，带来了极为严重的恶果，在纳粹德国达到了顶峰。希特勒叫嚷要创造一个亚利安"主帝民族"，打着优生的旗号，屠杀了 600 万犹太人。这一人类历史上骇人听闻的法西斯暴行以及他一些秘密大屠杀计划，使优生学、优生运动和优生政策蒙受了巨大的耻辱。当时坚持科学立场的优生学家，就对这些错误和罪行有着严肃的批评态度。例如，早在 1916 年美国医学家，优生学家 WJ Robinson 尖锐地提出："优生运动也一样，被狂妄的附和者所破坏了……"。我国优生学家潘光旦教授，就在法西斯横行的 1939 年，写了《演化论与几个当代的问题》一文，明确批判了纳粹的反动政策。这都表明优生学的科学成分，始终并没有被一度严重存在的伪科学成分所淹没和压倒，而且，在另一方面，就在 20 世纪前半期，优生学的科学基础和技术基础也在不断地扩大。

三、优生和优育

优生是强调"生"得"优"，其重点内容是减少出生缺陷。如果一个出生健全的婴儿在后天环境中得不到很好的哺育和教养，也很难保证他的身心健康，所以优育强调"育"得"优"，其工

笔记

作范围包括从受精以后的全部胚胎发育过程直到分娩后婴幼儿的保育。也就是说，优生侧重于改善人类的基因型，优育则着眼于表现型的正常表达。因此，广义的优育工作还应包括良好的家庭教育，学校教育和社会教育。只有优生和优育双管齐下，才能培出真正德、智、体全面发展的后代，使人口素质得以提高。优育的研究分为"优境学（euthenics）"、"优形学（euphanics）"和"优心学（eupsychics）"等几个方面。优境学研究如何改善人类的物理、生物和社会的环境条件，从而保证个体的体格和智力得以健康发展，其主要内容包括孕期医学、围产期医学、婴幼儿保健和幼儿教育等。优形学是利用药物和手术等医疗手段来治疗遗传病及矫正畸形，以达到补偿和挽救某些有遗传病的个体。如筛查苯丙酮尿症患儿，给予饮食控制治疗，使之智力达到正常水平；给糖尿病患者定期注射胰岛素；用激素改善第二性征发育不良以及手术治疗先天性幽门狭窄、唇裂等。目前，在某些临床研究单位已经成功地进行了某些畸形胎儿的宫内手术。此外，优形学主张改善环境条件控制表型的形成，如有人主张，在胚胎期或婴儿期，通过加强母体或新生儿的营养有可能使胎儿或婴儿的脑细胞增殖多一些，从而在基因型不变的情况下，使婴儿的智力加强。可是优形学只能改善其表现型而仍不能改变其遗传基因型。优心学是一门新兴学科，其主要研究内容为下述两个方面：首先，是保证孕妇在怀孕过程中，保持良好的心理状态。大量的生理学及生物化学资料说明，当人们处于悲哀、忧虑、恐惧、烦躁等消极情绪之下，对身体的功能，包括消化、睡眠以及各种激素的分泌功能都会发生不正常的影响。如在妊娠早期，母亲情绪可能导致胎儿出现某些畸形，如唇裂等；其次，是研究怎样培养幼儿有健全的心理状态和优美的行为。

What Is the Future of Genetic Counseling?

It is difficult to predict the extent to which medical genetics will continue to move into mainstream medicine. Will geneticists and genetic counselors increase in number, or will genetics professionals remain small in number and limit their role to advising generalists and seeing only the most complicated cases? In either case, there is clearly a need for an increase in the genetics education of medical professionals and the public. Many observers think that medical genetics and genetic counseling have a high potential for expansion. What is undisputed is the striking emergence of medical genetics from an obscure medical subspecialty to an area of knowledge that is fast becoming integrated into every field of medicine.

（左　伋）

笔记

参考文献

一、主要参考书目

1. Turnpenny P, Ellard S. Emery's Elements of Medical Genetics. 14th ed. Amsterdam: Elsevier Science, 2012.
2. Lewin B Genes X. 10th ed. Oxford: Oxford University Press, 2011.
3. Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics. 4th ed. London: Garland Science, 2011.
4. Gersen SL, Keagle MB. The Principle of Clinical Cytogenetics. 3rd ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2011.
5. Elles R, Wallace A. Molecular Diagnosis of Genetic Disease. 3rd ed. Clifton, NJ: Humana Press, 2010.
6. Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ. An International System for Human Cytogentic Nomenclature. Basel: Karger, 2009.
7. Baily MA, Murray TH. Ethics and Newborn Genetic Screening: New Technologies, New Challenges. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2009.
8. Mettler FA, Upton AC. Medical Effects of Ionizing Radiation. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2008.
9. Murphy KM, Travers P, Walport M. Janeway's Immunobiology. 7th ed. Oxford: Garland Science, 2007.
10. Hodgson SV, Maher ER. A Practical Guide to Human Cancer Genetics. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
11. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2006.
12. Abramsky L, Chapple J. Prenatal Diagnosis: the Human Side. Cheltenham, UK: Nelson Thornes, 2003.
13. Volgelstein B, Kinzler KW. The Genetic Basis of Human Cancer. London: McGraw-Hill, 2002.

二、主要参考期刊

1. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, et al. Exome Sequencing Identifies the Cause of a Mendelian Disorder. Nat Genet, 2010, 42: 30-35.
2. Brown BD, Naldini L. Exploiting and Antagonizing microRNA Regulation for Therapeutic and Experimental Application. Nat Rev Genet, 2009, 10: 578-585.
3. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association Studies for Complex Traits: Consensus, Uncertainty and Challenges. Nat Rev Genet, 2008, 9: 356-369.
4. Newman W, Payne K. Removing Barriers to A Clinical Pharmacogenetics Service. Personalized Med, 2008, 5: 471-480.
5. Bostein D, Risch N. Discovering Genotypes Underlying Human Phenotypes: Past Successes for Mendelian Disease, Future Approaches for Complex Disease. Nat Genet Suppl, 2003, 33: 228-237.
6. Kay MA, Manno CS, Ragni MV, et al. Evidence for Gene Transfer and Expression of Factor Ⅸ in Haemophilia B Patients Treated with An AV Vector. Nat Genet, 2000, 24: 257-261.

三、主要参考网址

1. Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM)
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
2. Genetic Alliance UK
   http://www.geneticalliance.org.uk/
3. Human Genome Organization
   http://www.hugo-international.org/
4. International HapMap Project
   http://www.hapmap.org/

5. 1000 Genomes Project
http:// www.1000genomes.org/
6. Human Gene Mutation Database
http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
7. Broad Insitute
http://www.broad.mit.edu
8. The National Genetics Education and Development Center
http://www.geneticeducation.nhs.uk/

中英文名词对照索引

全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

策划编辑 戴薇薇 贾晓巍　封面设计 李 蹊 郭 淼
责任编辑 戴薇薇 马 瑛　版式设计 赵京津 邹桂荣

ISBN 978-7-117-16971-4

定 价：45.00 元